

## НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ

## «ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СОЛІДНІ ПУХЛИНИ»

18–19 жовтня 2018 р., Рівне

## РІВЕНЬ ГІПОКСІЇ В ЖИРОВІЙ ТКАНИНІ ХВОРИХ НА РАК ПРЯМОЇ КИШКИ З ОЖИРІННЯМ

Л.М. Бубновська, С.П. Меренцев, Д.С. Осинський

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна

Жирова тканина (ЖТ) являє собою високоактивний ендокринний і метаболічний орган, який бере участь у паракринній взаємодії з мікрооточенням пухлини. Збільшення ЖТ асоціюється з метаболічними змінами, які визначаються як метаболічний синдром. Клітинна гіпоксія може бути ключовим фактором у фізіології адипоцитів і основною причиною дисфункції ЖТ, яка робить свій внесок у несприятливе метаболічне оточення, що асоціюється з ожирінням. Рівень нестачі кисню в ЖТ залишається не зовсім з'ясованим. Гіпоксія в пухлинній тканині неодмінно веде до підвищення швидкості аеробного гліколізу і, як результат, до накопичення лактату. Це, в свою чергу, призводить до зниження екстраклітинного рН, яке послаблює адгезивні властивості пухлинних клітин, індукуючи їх дисемінацію у віддалені органи через деструкцію популяції оточуючих пухлину клітин. За умов гіпоксії в адипоцитах утилізація глюкози теж збільшується, але, на відміну від пухлинної тканини, де лактат відіграє роль кінцевої енергетичної субстанції, у ЖТ лактат необхідний як для продукції гліцерол-3-фосфату та подальшого утворення жирних кислот, так і для процесу окиснення, накопичення глікогену та ліпідів. Особливості взаємодії факторів мікрооточення пухлини при ожирінні раніше практично не враховувалися, що негативно впливає на лікування цієї категорії пацієнтів.

**Мета:** оцінити стан оксигенації ЖТ хворих на рак товстої кишки (РТК) з ожирінням за допомогою  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопії та виявити взаємозв'язок зі станом пухлинної гіпоксії.

**Об'єкт і методи.** У дослідженні використано зразки тканин хворих на РТК III стадії з ожирінням (індекс маси тіла (ІМТ)  $>30$ ), які проходили лікування в Київському міському клінічному онкологічному центрі. Хворі не отримували передопераційної терапії. Зразки пухлинної тканини, прилеглої та віддаленої від пухлини ЖТ, брижі (в якості нормальної тканини) отримували під час операції. Усі хворі були поінформовані про дослідження та дали письмову згоду на використання операційного матеріалу. Для оцінки гіпоксії ЖТ застосовано метод  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопії перхлорних екстрактів (Mergsu-300BB, Varian, США) з використанням метаболічного співвідношення РМЕ/Рі. Межа розподілу між гіпоксичними та умовно добре оксигенованими пухлинами становила 1,4: тканина вважається гіпоксичною при РМЕ/Рі  $<1,4$ ; умовно оксигенованою — при РМЕ/Рі  $>1,4$ .

**Результати.** У хворих на РТК з ожирінням (ІМТ  $>30$ ) пухлинна тканина знаходилася в стані глибокої гіпоксії (РМЕ/Рі  $= 0,89 \pm 0,03$ ). У прилеглій до пухлини ЖТ теж спостерігався низький рівень гіпоксії: РМЕ/Рі  $= 0,87 \pm 0,12$ . У міру віддалення ЖТ від пухлини рівень гіпоксії знижувався: віддалена — РМЕ/Рі  $= 1,21 \pm 0,30$ ; брижа — РМЕ/Рі  $= 1,95 \pm 0,11$ . Найбільший вміст лактату був зареєстрований в пухлинній тканині:  $18,85 \pm 2,30 \mu\text{M}/\text{г}$ . У прилеглій і віддаленій ЖТ та в брижі вміст лактату був низьким ( $2,75 \pm 0,20$ ,  $2,08 \pm 0,97$  та  $4,02 \pm 0,45 \mu\text{M}/\text{г}$  відповідно), що свідчить про активний біоенергетичний стан тканини, який в свою чергу призводить до її дисфункції за умов ожиріння.

**Висновки.** Визначено рівні гіпоксії в прилеглій та віддаленій від пухлини ЖТ. Виявлено тісний взаємозв'язок між пухлинною і ЖТ. Відмічено сильний метаболічний тиск пухлини на навколишню ЖТ, що спричиняє дисфункції цієї тканини за умов ожиріння. Результати дослідження можуть бути вельми корисними для коригування схем лікування хворих онкологічного профілю з ожирінням за умов індивідуалізованої терапії.

## ОСОБЛИВОСТІ РЕДОКС-СТАНУ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА: КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

А.П. Бурлака<sup>1</sup>, І.І. Ганусевич<sup>1</sup>, А.В. Вовк<sup>1</sup>, І.М. Мотузюк<sup>2</sup>, О.І. Сидорчук<sup>2</sup>, С.В. Семенко<sup>1</sup><sup>1</sup>Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України<sup>2</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна

Ожиріння — це патологічне накопичення гіпертрофованих адипоцитів, яке може бути фактором несприятливого прогнозу і формування хіміорезистентності у хворих онкологічного профілю. Показники редокс-стану дисфункціональної жирової тканини характеризують її вплив на пухлину і можуть бути використані з метою індивідуалізації лікування хворих з надмірною масою тіла. Оксид азоту (NO) впливає на ріст та метастазування пухлин: пошкоджує ДНК, регулює апоптоз і метастазування, пригнічує ферменти репарації ДНК. Пропухлинні ефекти NO пов'язані з активністю NO-генеруючих ферментів як в пухлині, так і в її мікрооточенні.

**Мета:** дослідити та зіставити показники вмісту NO, адипонектину, активності цитохрому P450 та желатиназу у мамарній жировій тканині (МЖТ) хворих на тричі негативний рак молочної залози (РМЗ) з ожирінням I ступеня без цукрового діабету (ЦД) (I група) та з наявністю ЦД II типу (II група).

**Об'єкт і методи.** Досліджено зразки МЖТ (на відстані 1 та 5 см від пухлини) 36 хворих на РМЗ з ожирінням I ступеня віком від 48 до 75 років. Розподіл пацієнток за стадіями такий: I стадія — 7, II стадія — 16, III стадія — 13 осіб. Зразки МЖТ відбиралися під час операції. Хворі були поінформовані про обстеження і дали згоду на участь у його проведенні. Використано методи: імуногістохімічний, ЕПР-спектроскопії при температурі рідкого азоту та технології SpinTraps, зимографії в ПАА.

**Результати.** Виявлено, що активність матриксної металопротеїнази-2 в МЖТ знаходиться в прямій залежності, а показники вмісту NO — у зворотній залежності від індексу маси тіла (ІМТ) пацієнток ( $p < 0,05$ ). Для РМЗ I стадії характерні показники вмісту NO та сумарної активності желатиназу значно нижчі від таких показників при II–III стадії захворювання ( $y$  1,4 та 2,8 рази відповідно;  $p < 0,05$ ). У МЖТ, локалізованій на відстані 1 см від пухлини, рівні активності цитохрому P450 (CYP 1B1) та желатиназу достовірно вищі, тоді як вміст NO та адипонектину достовірно нижчий порівняно з МЖТ, розташованою на відстані 5 см від пухлини. При цьому у хворих I групи виявлено накопичення NO, гормону-регулятора адипонектину та, відповідно, низький рівень активності цитохрому P450 порівняно з показниками хворих II групи. Таким чином, особливості редокс-стану МЖТ визначаються як локальними (від-

стань стосовно пухлини), так і системними (наявність ЦД II типу) факторами. Рівні NO в МЖТ, маса якої менша за медіану (21%), становлять  $0,63 \pm 0,08$  нМ/г тканини, а при перевищенні медіани —  $0,45 \pm 0,06$  нМ/г тканини. За наявності ЦД II типу рівні NO становлять  $0,59 \pm 0,13$  нМ/г при масі МЖТ < 21% та  $0,44 \pm 0,10$  нМ/г тканини при масі МЖТ > 21%. У МЖТ, маса якої > 21%, активність цитохрому P4501B1 майже вдвічі вища ( $0,28 \pm 0,05$  відн. од.), ніж в МЖТ, маса якої < 21% ( $0,15 \pm 0,03$  відн. од.). За наявності ЦД II типу цей показник достовірно вищий, ніж за відсутності захворювання.

**Висновки.** Порушення біодоступності NO може бути наслідком редуктивного стресу в МЖТ, викликаного впливом пухлини. Нерегульоване «прокачування» NADH через комплекс І електрон-транспортного ланцюга мітохондрій спричинює зростання рівнів супероксидних радикалів (СР), які можуть пошкоджувати NO-синтази, що є «загальним шляхом» складної дисрегуляції клітинного метаболізму та гомеостазу клітин. Цитохром P450 каталізує окиснювальний метаболізм естрогену та естрадіолу і може спричинювати мутації шляхом утворення нестабільних аддуктів з аденином ДНК та запуску циклу утворення СР. Показники вмісту NO, адипонектину і активності цитохрому P450 та желатинази у МЖТ є перспективними маркерами прогресування РМЗ для хворих із надмірною масою тіла.

## САРКОМИ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ: ПРАКТИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ СТАТИСТИЧНОГО АНАЛІЗУ ДАНИХ ОБЛАСНИХ КАНЦЕР-РЕЄСТРІВ

*І.Й. Галайчук, Л.В. Нітефор*

*Тернопільський державний медичний університет*

*ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна*

Саркоми молочної залози (СМЗ) належать до рідкісних злоякісних захворювань і становлять <1,0% від усіх злоякісних пухлин молочної залози (Lim S. et al., 2016; Halls S., 2017). Бюлетені Національного канцер-реєстру України не відображають статистичних даних щодо СМЗ. Їх кодують так само, як рак молочної залози (C50), але в графі «без стадії», не застосовуючи при цьому TNM-класифікацію.

**Мета:** провести статистичний аналіз зареєстрованих СМЗ в обласних канцер-реєстрах і ретроспективно вивчити особливості діагностики та лікування хворих на СМЗ жінок.

**Об'єкт і методи.** У 15 обласних канцер-реєстрах України за період від 2000 до 2015 р. зареєстровано 360 хворих на СМЗ жінок, які відповідали критеріям включення у дослідження. Причому у 14 областях на обліку перебували 177 пацієнток, а в Тернопільській — 183. Такий аномальний розподіл хворих й спонукав до проведення детального клініко-статистичного аналізу.

**Результати.** Встановлено значні статистичні коливання показника захворюваності у різних областях України: від 0,01 до 1,94 на 100 тис. жіночого населення. У кожній декаді життя, починаючи від 40 років і до 80, майже рівномірний розподіл (по 20–25%) хворих по вікових групах. Вищий показник виживаності був у пацієнток вікової групи 40–60 років — загальна 5-річна виживаність становила 50%.

**Розподіл сарком за гістотипами.** Кожен п'ятий випадок саркоми був зареєстрований без уточнення її гістотипу. Морфологічна верифікація у 14 областях ґрунтувалася на цитологічній діагностиці у 13% випадків, гістологічно діагноз був встановлений у 87% хворих. У Тернопільському обласному клінічному онкологічному диспансері (ТОКОД) цифри значно інші: 41,5% — цитологічна і 58,5% — гістологічна верифікація. Такий розподіл свідчить про високу ймовірність хибної діагностики. Гістологічні варіанти сарком: в 14 областях фібросаркоми становили 50%, одночасно був високий відсоток сарком без уточненого гістотипу (39%). У ТОКОД ангіосаркоми становили 93%. Загальна 5-річна виживаність значно краща у пацієнток із фібросаркомою (становить 57%).

**Структура хірургічних втручань.** Мастектомії без уточнення методу операції становлять значну частку — 41%. В обласних онкодиспансерах з 2010 р. не оперують за Холстедом, з 2012 р. — не застосовують мастектомії за Пейті, мастектомія за Мадденом стала основною при хірургічному лікуванні хворих на СМЗ. Проведено 25 органозберігаючих операцій (9,6%). Метастатичне ураження лімфатичних вузлів визначалося у 24% хворих, яким були виконані мастектомії. Отже, 76% лімфаденектомій мали профілактичний характер. Показники загальної 3- та 5-річної виживаності хворих при комбінованому (хірургічне + променева терапія) лікуванні становили 78,4% (62,8–88,6%) та 56,8% (40,7–74,5%).

Характер діагностичних та лікувальних помилок охоплює: верифікацію діагнозу лише на основі цитологічного дослідження (26,7–40,4%), гістологічний висновок без уточнення гістотипу саркоми (21,9%), встановлення діагнозу без імуногістохімічного (ІГХ) дослідження, виконання профілактичної лімфаденектомії, проведення променевої терапії на зоні регіонарного лімфовідтоку при N0.

На основі ретроспективно уточненої клініко-морфо-ІГХ діагностики нами були внесені корективи у клініко-статистичні дані щодо СМЗ у когорті хворих Тернопільської області. Отже, всього було на обліку 183 жінки, з них у 76 діагноз встановлено лише на підставі цитологічного дослідження, що не відповідає сучасним вимогам морфологічної верифікації гістотипу пухлини. Такі пацієнтки мали б бути виведеними зі статистичного обліку. ІГХ контроль гістологічних блоків ангіосарком виявив, що у 37% це були хибнопозитивні висновки, а це ще мінус 40 хворих зі 107 прооперованих. Таким чином, можна стверджувати, що насправді СМЗ мало бути 67 в обласному канцер-реєстрі за 16 років спостереження. Тобто 4 хворих на рік, що наближено відображало б реальний показник захворюваності.

**Висновки.** ІГХ дослідження відіграють кардинальну роль у диференційній діагностиці СМЗ. Для верифікації гістотипу саркоми доцільно дотримуватися алгоритму вибіркового застосування ІГХ маркерів у випадку гістологічної підозри на СМЗ: pancytokeratine AE1/AE3, CD 68/34 (метапластичний рак або саркома) → саркома → TLE-1, EMA (сिनoviaльна саркома) → CD31/34, ERG (ангіосаркома) → S-100, SOX-10 (неврогенна саркома/меланома) → Desmin, Caldesmon, MyoD1, SMA, Beta-Catenin, Actin, Myogenin (міосаркома) → MDM2, CDK4 → (ліпосаркома). При саркомах T1a-2aN0M0 обсяг радикальної операції необхідно зменшувати до простої мастектомії. Органозберігаючі операції можуть бути виконані у разі достатнього співвідношення між розміром пухлини і об'ємом молочної залози. Недоцільно виконувати профілактичну пахвову лімфодисекцію. Необхідно запровадити окремий облік хворих на СМЗ разом з іншими рідкісними пухлинами у Національному канцер-реєстрі з використанням TNM-стадіювання.

## ВНУТРІШНЬОКЛІТИННІ РІВНІ ГЕНЕРУВАННЯ NO ЯК ПРОГНОСТИЧНИЙ І ПРЕДИКТИВНИЙ МАРКЕР ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК ПРЯМОЇ КИШКИ

*В.В. Голотюк*

*ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Івано-Франківськ, Україна*

**Мета:** визначити клінічну ефективність полірадіомодифікації із застосуванням впливу на біологічну систему синтезу оксиду азоту (NO) в пухлині під час неoad'ювантного курсу променевої терапії (НПТ) у хворих на рак прямої кишки (РПК) та виділити нові предиктивні та прогностичні молекулярні фактори при лікуванні цієї категорії хворих.

**Об'єкт і методи.** Проведено порівняльний аналіз якісних і кількісних змін патоморфологічної картини, молекулярного профілю та біофізичних характеристик у пухлинах 208 хворих на РПК стадії T2–4N0–2M0, які увійшли до складу 3 груп залежно від виду отриманого доопераційного лікування. Пацієнти I групи отримували курс НПТ сумарною вогнищевою дозою 36–40 Гр і разовою — 2–2,5 Гр з наступною радикальною операцією через 5–6 тиж; у II групі НПТ проводили на фоні щоденного прийому тегафуру, в III — на фоні полірадіомодифікації тегафуrom і L-аргініну гідрохлоридом.

**Результати.** Вивчення активності джерел генерування NO, а саме NO-синтаз у пухлині, та їх зв'язку з клінічними характеристиками РПК за дії іонізуючого випромінювання на пухлину дозволило рекомендувати спосіб полірадіомодифікації на основі використання антиметаболіту фторпіримідинового ряду і системного введення L-аргініну гідрохлориду. Як було з'ясовано, за участі iNOS нейтрофілів та макрофагів пухлинного мікрооточення застосування L-аргініну гідрохлориду може посилювати синтез ендогенного NO, який модифікує чутливість пухлини до опромінення через безпосередню пошкоджувальну дію на пухлинні клітини та ініціювання процесів апоптозу. Проведений аналіз динаміки експресії ангіопоетину-2 у пухлині показав, що комплексне застосування полірадіомодифікації з включенням L-аргініну гідрохлориду сприяє пригніченню активності неангіогенезу. Після використання хемо- і полірадіомодифікації в більшості зразків частка життєздатного епі-

телиального компонента пухлин була істотно меншою, ніж при суто НПТ ( $p = 0,046$ ), а додаткове введення хворим L-аргініну гідрохлориду потенціювало антибластомний ефект ( $p = 0,029$ ).

Через 5–6 тиж після закінчення НПТ у хворих I групи площа залишкової ракової паренхіми в центральних і периферичних відділах пухлин становила відповідно  $28,4 \pm 1,9$  і  $11,8 \pm 1,4\%$ , у хворих II групи —  $22,6 \pm 2,5$  і  $8,9 \pm 0,7\%$ , а після НПТ з полірадіомодифікацією відсоток життєздатної ракової паренхіми вдалося знизити в середньому до  $14,8 \pm 2,6$  і  $5,1 \pm 0,7\%$ . Відповідь пухлини на проведене лікування згідно з критеріями RECIST 1.1 у хворих III групи була найбільшою з-поміж дослідних груп: повну регресію констатували у  $4,1 \pm 0,5\%$  хворих, часткову — у  $40,8 \pm 3,1\%$ ; стабілізацію процесу відмічали у  $55,1 \pm 4,7\%$  випадків. Підвищення рівня лікувального патоморфозу в III групі хворих (частка випадків патоморфозу II–IV стадії становила  $71,4\%$ ) дозволило збільшити відсоток радикальних сфінктерозберігаючих операцій з  $62,0$ – $69,0\%$  в групах порівняння до  $77,0\%$ .

На основі отриманих даних встановлено статистично значущий негативний вплив на прогноз захворювання високої NO-генеруючої активності iNOS в пухлині хворих, які не отримували лікування до операції чи пройшли курс НПТ без застосування радіомодифікаторів. Натомість, у хворих на РПК рівень NO-генеруючої активності iNOS  $> 2,10$  нМ/г в пухлині до лікування є позитивним предиктивним фактором ефективності НПТ із застосуванням тегафуру та L-аргініну.

**Висновки.** При застосуванні НПТ на фоні полірадіомодифікації із застосуванням тегафуру та L-аргініну гідрохлориду вдається досягнути більш глибоких морфоструктурних змін у тканині РПК порівняно з традиційною променевою терапією. Рівень NO-генеруючої активності в пухлині у хворих на РПК може бути використаним як негативний фактор прогнозу перебігу захворювання та позитивний предиктивний чинник НПТ із застосуванням тегафуру та L-аргініну гідрохлориду.

## МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ ТА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ

С.М. Грибач<sup>1, 2</sup>, В.Ф. Чехун<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН України

<sup>2</sup>КЗ КОР «Київський обласний онкологічний диспансер», Київ, Україна

Рак молочної залози (РМЗ) займає одне з перших місць у захворюваності жінок на злоякісні пухлини. В Україні частота виявлення як РМЗ, так і метаболічного синдрому (МС) має тенденцію до зростання серед жінок постменопаузального віку. МС включає центральне ожиріння, цукровий діабет, порушення ліпідного обміну, артеріальну гіпертензію.

**Мета:** оцінити клінічні особливості РМЗ та показники виживаності у хворих постменопаузального віку з МС.

**Об'єкт і методи.** У дослідження включено 129 хворих на РМЗ постменопаузального віку: з МС — 76 та без МС — 53. Використано клінічні, морфологічні, імуногістохімічні та статистичні методи.

**Результати.** При аналізі клінічних характеристик РМЗ встановлено, що у хворих з МС (МС<sup>+</sup>) була достовірно більшою порівняно з хворими без МС (МС<sup>-</sup>) кількість пухлин з розмірами  $> 2,5$  см ( $64,5\%$  проти  $45,3\%$  відповідно;  $p < 0,05$ ). Ураження лімфатичних вузлів виявляли у  $58,2\%$  хворих МС<sup>+</sup>. Найбільш частою морфологічною формою РМЗ був інфільтративний протоковий рак:  $43$  ( $56,6\%$ ) хворих з МС<sup>+</sup>,  $24$  ( $45,3\%$ ) хворих з МС<sup>-</sup>. Експресію рецепторів естрогену (РЕ) визначали у  $60,5\%$  у хворих з МС<sup>+</sup> та у  $81,1\%$  хворих з МС<sup>-</sup> ( $p < 0,05$ ). РЕ-негативні пухлини у 2 рази частіше виявляли у хворих з МС<sup>-</sup>, ніж у хворих з МС<sup>+</sup>. Експресія рецепторів прогестерону (РП) в групі МС<sup>+</sup> виявлена у  $57,9\%$ , в групі МС<sup>-</sup> — у  $67,9\%$  хворих. Високий ступінь експресії HER-2/neu виявлено у 3 ( $4,0\%$ ) хворих з МС<sup>+</sup> та у 14 ( $26,4\%$ ) хворих з МС<sup>-</sup>. Помірний ступінь експресії HER-2/neu виявлено у 5 ( $6,6\%$ ) хворих з МС<sup>+</sup> та у 8 ( $15,1\%$ ) хворих з МС<sup>-</sup>. Слабкий ступінь експресії HER-2/neu виявлено в клітинах пухлин 14 ( $18,4\%$ ) хворих з МС<sup>+</sup> та 8 ( $15,1\%$ ) хворих з МС<sup>-</sup>; у 54 ( $71,0\%$ ) та 23 ( $43,4\%$ ) хворих відповідно експресія HER-2/neu не відмічена. Результати аналізу загальної виживаності (ЗВ) пацієнтів із РМЗ постменопаузального віку свідчать, що 1- та 3-річна ЗВ у хворих з МС<sup>+</sup> була дещо нижчою ( $92,5$  та  $82,9\%$  відповідно), ніж у хворих МС<sup>-</sup> ( $96,8$  та  $84,6\%$  відповідно). Але 5-річна виживаність

у хворих з МС<sup>+</sup> була суттєво нижчою ( $p < 0,005$ ) порівняно з показником групи МС<sup>-</sup> ( $70,7\%$  проти  $80,6\%$ ).

**Висновки.** Комплексний аналіз клініко-біологічних та імуногістохімічних особливостей РМЗ у хворих постменопаузального віку з МС<sup>+</sup> вказує на такі особливості: більший розмір пухлин, більша кількість уражених метастазами лімфатичних вузлів, переважаючі пухлин з відсутністю або низьким рівнем експресії РЕ та РП, пухлин з помірним ступенем експресії HER-2/neu. Одно- та трирічна ЗВ у хворих з МС<sup>+</sup> мала тенденцію до зниження, а 5-річна ЗВ була достовірно нижчою, ніж у хворих з МС<sup>-</sup>. Таким чином, пухлини хворих на РМЗ постменопаузального віку мають більш агресивні властивості, несприятливий перебіг та прогнозу захворювання.

## ПЕРСОНІФІКАЦІЯ ВИЯВЛЕННЯ МЕТАХРОННОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

І.Б. Дяків, А.Є. Крижанівська

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Івано-Франківськ, Україна

Рак молочної залози (РМЗ) — гормонозалежна пухлина та системне захворювання. Згідно з American Cancer Society (2015 р.) є два пікові періоди виникнення другої пухлини у хворих на РМЗ: 1 міс–1 рік, 3–4-й рік. При РМЗ у 73% випадків відбувається залучення до патологічного процесу обох молочних залоз, у 18% хворих друга пухлина локалізується в органах репродуктивної системи, 7% — у шлунково-кишковому тракті, 4% — у шкірі та інших органах. У хворих на РМЗ хронічна гіперестрогенізація є однією із причин виникнення другого (метахронного) онкологічного захворювання. За останні 50 років відмічено збільшення у 3 рази виявлення РМЗ, а відповідно, і метахронного раку. Метахронний РМЗ становить  $69,6\%$  всіх первинно-множинних пухлин та займає серед них перше місце за виникненням.

**Мета:** підвищити ефективність ранньої діагностики метахронного РМЗ шляхом виявлення етіопатогенетичних чинників, які зумовлюють його виникнення, та розробки заходів профілактики.

**Об'єкт і методи.** У дослідження включено 63 хворі на РМЗ, які отримали радикальне лікування в Івано-Франківському клінічному онкологічному диспансері з 1995 по 2015 р. З них у 47 ( $74,6\%$ ) хворих виник рак тіла матки (РТМ), у 16 ( $25,4\%$ ) — рак яєчника (РЯ).

**Результати.** Проведено аналіз виявлення у хворих на РМЗ іншого онкологічного захворювання згідно з класифікацією TNM (2002). Найчастіше у таких хворих виявляли РМЗ I та II стадій (відповідно  $17$  ( $27,0\%$ ) та  $32$  ( $50,8\%$ ) випадків). Дещо менше хворих із III стадією —  $12$  ( $19,0\%$ ). У 2 ( $3,2\%$ ) хворих виявлено РМЗ IV стадії. Вік хворих на РМЗ, залучених у дослідження, коливався від 24 до 83 років (в середньому  $50,1 \pm 0,6$  року). Серед них переважали пацієнтки віком 50–59 років ( $28,6\%$ ). Обтяжений онкоанамнез виявлено у 49 ( $77,8\%$ ) хворих. У родичів пацієнок з РМЗ найчастіше спостерігали РМЗ ( $28,6\%$ ) та онкогінекологічні захворювання (рак тіла матки та яєчника) ( $38,8\%$ ). Найчастіше у пацієнок було 3 вагітності ( $49,2\%$ ), 2 — у  $20,6\%$  хворих, 1 — у  $17,5\%$  хворих, первинне безпліддя — у  $12,7\%$  хворих. Природна менопауза наступила у 32 ( $66,7\%$ ) хворих. У 10 ( $20,8\%$ ) хворих виявлено ранню менопаузу, у 6 ( $12,5\%$ ) — пізню. Супутня патологія спостерігалася у 62 ( $96,9\%$ ) хворих: з боку серцево-судинної системи ( $65,6\%$ ), ендокринологічні захворювання ( $54,7\%$ ), захворювання органів травлення ( $39,1\%$ ) та сечостатевої системи ( $26,6\%$ ). Аналіз результатів імуногістохімічного дослідження експресії рецепторів стероїдних гормонів продемонстрував гетерогенність досліджуваної групи за цими показниками. Експресію рецепторів естрогену виявили у  $81\%$  досліджених зразків, рецепторів прогестерону —  $69\%$ , HER2/neu —  $50\%$ . Морфологічним критерієм формування ступеня злоякісності РМЗ є зміни структури ядер клітин. Параметри: периметр, радіус і площа ядер пухлинних клітин.

**Висновки.** Проаналізовано показники ризику виникнення метахронних пухлин у пацієнок з РМЗ після завершення лікування. Середній вік пацієнок із метахронними пухлинами становив  $50,6 \pm 0,6$  року. Більше  $50,0\%$  з них мали обтяжений онкоанамнез. Показано, що рецепторний стан метахронної пухлини є менш вираженим, ніж первинної. Морфометричною ознакою високого ризику виникнення другого захворювання при РМЗ є збільшення периметра, радіуса та площі ядер клітин на тлі підвищення проліферативної активності новоутворень. Інтервал між виникненням первинної пухлини і метахронної становить близько 5 років, цей термін дозволяє виявити передраковий стан або метахронний рак на ранній стадії.

## ІМУНОТЕРАПІЯ ЯК СКЛАДОВА ІНДИВІДУАЛІЗОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СОЛІДНІ ПУХЛИНИ

О.М. Караман<sup>1</sup>, Н.І. Федосова<sup>1</sup>, Т.В. Симчик<sup>1</sup>, В.В. Зайчук<sup>2</sup>,  
Н.Л. Череміщенко<sup>1</sup>, А.В. Іванченко<sup>1</sup>, І.М. Восійкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

<sup>2</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна

Результати численних досліджень переконливо доводять, що імунотерапія пухлин може бути ефективною щодо пухлинного росту, запобігання рецидивам та метастазам за рахунок стимуляції та/або нормалізації різних ланок протипухлинної імунної відповіді. Вручення 01.10.2018 р. Нобелівської премії в галузі медицини за відкриття молекули CTLA-4 та PD-1 сприяє визнанню імунотерапії хворих зі злоякісними новоутвореннями (ЗН) як четвертого виду лікування поряд з такими основними методами, як хірургічний, променевиї та хімотерапевтичний.

**Мета:** аналіз літератури щодо сучасних напрямків імунотерапії хворих зі ЗН з урахуванням індивідуальних особливостей пухлини та стану імунної системи організму.

**Результати.** Згідно з сучасними науковими даними, протипухлинний імунітет (як і формування толерантності до пухлини) формується під дією багатьох факторів. Це, зокрема, генетичний статус пацієнта, вік, стан мікробіоти, наявність хронічних інфекцій, вплив сонячного випромінювання, застосування імунomodуючих препаратів тощо, що, в свою чергу, може визначати фенотип (запальний чи незапальний) пухлини конкретної особи та відповідь на імунотерапевтичне лікування. З урахуванням таких багатофакторних впливів на взаємодію пухлина-імунна система почали розробляти нові імунотерапевтичні підходи та переглядати режими застосування різних видів імунотерапії. Зокрема, на сьогодні адаптивну імунотерапію розподіляють на специфічну (застосування Т-лімфоцитів з химерним антигенним рецептором, CAR) і неспецифічну. Арсенал останньої розширено і в якості активованих *in vitro* ефektorів, окрім лімфокинів активованих інтерлейкіном (ІЛ) 2 лімфоцитів периферичної крові (LAK), використовують також цитокінактивовані лімфоцити периферичної крові (СІК, активують за допомогою ІЛ-2, -1, інтерферону γ та анти-CD3 МкАТ), культивовані в присутності дендритних клітин СІК (DC-СІК), пухлиноінфільтруючі лімфоцити (ТІЛ). Розуміння ключової ролі у обмеженні ефektorних функцій лімфоцитів рецепторів контрольних точок CTLA-4 та PD-1, що є одним із механізмів розвитку імунотолерантності до пухлини, клітини якої експресують відповідні ліганди, дозволило розробити препарати МкАТ, що знаходяться на різних стадіях клінічних досліджень у хворих з меланомою, раком легень, передміхурової залози, яєчника, колоректальним раком, нирковоклітинною та плоскоклітинною карциномою голови та шиї. Вважають, що ефективність різних методів протипухлинної імунотерапії (зокрема протипухлинних вакцин) можливо підвищити за рахунок комбінованого використання з інгібіторами контрольних точок, про що свідчить значна кількість розпочатих в останні роки клінічних досліджень. За результатами досліджень CheckMate-057 та KEYNOTE-045 показано, що існує невелика когорта хворих (за показниками кривих виживаності), в лікувальних схемах яких використання інгібіторів контрольних точок недоцільне у зв'язку з підвищеним ризиком смерті, що зумовлено наявністю резистентності.

**Висновок.** Використання того чи іншого виду імунотерапії в монорежимі чи у поєднанні з іншими методами потребує індивідуалізованого підходу з урахуванням: оцінки мутагенного навантаження та виду пухлинного антигену; наявності у хворого пухлиноасоційованої імуносупресії, яка може зумовлювати розвиток резистентності до імунотерапії; режимів комбінованого застосування імунотерапії з іншими видами протипухлинного лікування; ризиків розвитку побічних проявів, зокрема аутореактивності.

## ОСОБЛИВОСТІ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ОНКОЛОГІЧНИМ ХВОРИМ В УМОВАХ УРБАНІЗАЦІЇ: МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНИЙ ПІДХІД

О.М. Ключов

Київський міський клінічний онкологічний центр, Київ, Україна

Вимоги сьогодення диктують потребу у вищій якості медичної допомоги населенню України. Найбільш демонстративно цей пос-

тулат може бути реалізований в умовах великого міста, перш за все в столиці України Києві.

**Мета:** проаналізувати показники захворюваності населення Києва на злоякісні новоутворення та рівень медичної допомоги у профільному медичному закладі — Київському міському клінічному онкологічному центрі.

**Результати.** Щорічно в Києві реєструють понад 10 тис. нових випадків злоякісних новоутворень (у 2017 р. — 10 868 нових випадків; показник захворюваності 371,5 на 100 тис. населення). Особливості функціонування профільного медичного закладу великого міста потребують, з одного боку, збільшення фінансування, з іншого — підвищення рівня вимог до медичної допомоги на основі дотримання міжнародних стандартів діагностики і лікування та інтеграції у міжнародну медичну спільноту. Організація цих процесів у сучасних умовах потребує впровадження нової форми взаємодії лікарів різних медичних спеціальностей — мультидисциплінарного консиліуму, що з успіхом працює та постійно удосконалюється у Київському міському клінічному онкологічному центрі. Існування цієї структури сприяє покращанню безпосередніх та віддалених результатів лікування пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями.

## СПАДКОВИЙ ФАКТОР В ТАКТИЦІ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

І.М. Мотузюк, О.І. Сидорчук, Н.В. Ковтун, С.В. Костюченко

Національний інститут раку, Київ, Україна

За останніми світовими даними, в структурі раку молочної залози (РМЗ) спадковий рак становить до 21%. Спадкові генні мутації можна виявляти в ранньому віці та вживати своєчасних заходів із запобігання виникненню раку або його ранньої діагностики. Поширеність мутацій генів спадкового РМЗ методом ДНК-секвенування в Україні не вивчалася.

**Мета:** покращити показники ранньої діагностики та віддалені результати лікування хворих на спадковий РМЗ, підвищити рівні профілактичних заходів у пацієнтів групи високого ризику — носіїв мутацій генів спадкового РМЗ.

**Об'єкт і методи.** 3 квітня по вересень 2018 р. в клініці Національного інституту раку проводилося опитування пацієнтів щодо факторів ризику спадковості РМЗ (відповідно до критеріїв NCCN v. 2.2019) та визначення груп підвищеного ризику. У групу підвищеного ризику увійшла 51 пацієнтка, якій було запропоновано проведення генетичного тестування методом ДНК-секвенування на мутації генів спадкового раку. З них 31 пацієнтка погодилася на запропоноване тестування, ще 5 пацієнтів мали готові позитивні результати генетичного тестування методом ПЛР. На сьогодні отримано результати тестування 23 пацієнтів (метод ДНК-секвенування).

**Результати.** Серед 23 пацієнтів групи високого ризику, що тестувалися методом ДНК-секвенування, у 10 виявлено мутації генів спадкового раку (43,5%). Серед них 9 пацієнтів мали патогенні мутації: 6 (60% від кількості виявлених пацієнтів з мутаціями) — гена *BRCA1*; 2 (20%) — *BRCA2*; 1 (10%) — *ATM*. Ще 1 пацієнтка (10%) мала невизначений варіант *VUS* мутації гена *CHEK2*. Найбільш значущими факторами щодо можливості спадковості РМЗ, за нашим досвідом, були молодий вік (особливо до 45 років), тричі негативний молекулярний підтип, первинно-множинний рак та сімейний анамнез РМЗ, яєчника та передміхурової залози.

**Висновки.** Результати дослідження свідчать про більш високі показники захворюваності на спадковий РМЗ в Україні порівняно з оцінками на сьогодні. Враховуючи переваги методу ДНК-секвенування, необхідно рекомендувати його включення в національні протоколи тестування на мутації генів спадкового раку на етапі первинного обстеження.

## ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ И ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В.Д. Розуменко

Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова  
НАМН Украины, Киев, Украина

Оптимизация лечебных мероприятий при опухолевом поражении головного мозга является актуальной проблемой современной нейроонкологии. Показатель заболеваемости первичными опухолями головного мозга в экономически развитых странах в настоящее вре-

мя составляет 12,8–14,5 на 100 тыс. населения. В 2–3 раза чаще выявляются метастатические злокачественные опухоли головного мозга.

**Цель:** индивидуализация лечебных мероприятий и повышение эффективности хирургического лечения злокачественных опухолей головного мозга.

**Результаты.** В арсенале лечебных мероприятий при опухолях головного мозга первостепенное значение имеет хирургическое вмешательство как основной метод лечения, направленный на удаление опухоли и устранение фактора внутричерепной гипертензии. Хирургическое удаление опухоли обеспечивает резерв времени для последующих адьювантных методов лечения (лучевая терапия, химиотерапия, восстановительная терапия). При планировании операции в каждом конкретном случае необходимо соблюдение принципов топографически обоснованной хирургической доступности к опухолевому очагу и функциональной дозволенности проведения хирургической интервенции. Головной мозг является высокоорганизованным в функциональном отношении анатомическим образованием, что в определенной степени является сдерживающим фактором в проведении радикальных хирургических вмешательств. При опухолевом поражении функционально значимых и жизненно важных мозговых структур, с целью предупреждения развития или усугубления неврологического дефицита и обеспечения послеоперационного высокого качества жизни больных, хирургическое вмешательство зачастую проводится в ограниченном объеме. Важным условием хирургического лечения опухолей головного мозга является индивидуализация планирования хирургического вмешательства по результатам комплексной оценки данных мультимодальной нейровизуализации (предоперационное проведение МСКТ, МРТ, фМРТ, МР-трактографии, МР-спектроскопии, МР/МСКТ-ангиографии, МР-венографии, ОФЭКТ). Результаты проведенных исследований позволяют с высокой степенью достоверности установить диагноз опухолевого процесса головного мозга и получить диагностическую информацию, характеризующую опухоль с хирургических позиций, а именно: локализация и размеры опухоли, денситометрические характеристики новообразования, внутримозговой и внемозговой характер роста, степень поражения смежных мозговых структур и внутричерепных анатомических образований, особенности васкуляризации, основные источники кровоснабжения, выраженность перифокальных реакций, степень смещения срединных структур, выраженность гипертензионно-гидроцефального синдрома, наличие кистозного компонента, признаков некрозообразования и кровоизлияния в опухолевую ткань.

В 2017 г. в специализированных нейрохирургических клиниках медицинских учреждений Украины проведено 4700 операций при злокачественных и доброкачественных опухолях головного мозга. Индивидуализация подходов к проведению операций при опухолях головного мозга обеспечивается применением современных прогрессивных хирургических технологий, адекватным анестезиологическим обеспечением, высокой степенью точности интраоперационных инструментальных манипуляций и технологических процессов циторедуктивного воздействия на опухоль, минимизацией хирургической травмы, что позволяет максимально сохранить смежные анатомические образования (мозговые структуры, черепные нервы, артериальные сосуды и венозные коллекторы).

С целью индивидуализации хирургического лечения опухолей головного мозга разработаны и внедрены в клиническую практику инновационные технологии, основанные на сочетанном интраоперационном использовании нейронавигационных, лазерных и нейрорендоскопических систем.

С применением мультимодальной нейронавигации на дооперационном этапе проводится 3D-моделирование топографических взаимоотношений опухоли и смежных анатомических структур, а также виртуальное планирование операции и хирургического доступа. Непосредственно в процессе хирургического вмешательства навигационная система обеспечивает интраоперационное ориентирование и сопровождение инструментальной хирургической интервенции. Удаление опухоли проводится под непрерывным навигационным контролем в режиме реального времени с верификацией степени радикальности операции.

Лазерные технологии применяются избирательно на наиболее ответственных этапах хирургического вмешательства при опухолях, распространяющихся в функционально важные зоны мозга и ме-

дианные структуры. При удалении опухоли применяются метод лазерной термодеструкции участков опухолевой ткани, поражающих «критические» функционально значимые речедвигательные зоны и жизненно важные отделы мозга, метод селективной лазерной термодеструкции гипертрофизированных опухолей, метод лазерной термодеструкции зон опухолевой инфильтрации окружающей мозговой вещества. Лазерное термодеструктивное воздействие на опухолевую ткань приводит к необратимым изменениям в структуре опухолевых клеток.

Лазерно-эндоскопический этап операции проводится в сопровождении и под постоянным интраоперационным навигационным контролем и видеорегистрацией. Использование эндоскопической техники обеспечивает оптимальные условия доставки лазерного излучения к цели воздействия с минимизацией хирургического доступа. Эндоскопическая ассистенция позволяет визуализировать процесс лазерной деструкции опухолевой ткани.

К прогрессивным технологиям хирургического лечения злокачественных глиом головного мозга относится интраоперационное применение метода фотодинамической терапии. Для визуализации границ распространения внутримозговых злокачественных опухолей используется методика интраоперационной флуоресценции.

Лучевая терапия проводится после удаления злокачественных опухолей (в качестве адьювантного метода) и при неоперабельных опухолях срединной локализации или поражающих «критические» зоны мозга, удаление которых сопряжено с риском инвалидизации (опухоль подкорковых структур, ствола мозга). При солитарном и множественном метастатическом поражении головного мозга возможно проведение радиохирургического вмешательства (с учетом локализации и размеров опухолевых узлов).

**Заключение.** Индивидуализация лечебных мероприятий при опухолях головного мозга, основанная на применении современных методов диагностической нейровизуализации и интраоперационном использовании инновационных навигационных, лазерных, эндоскопических технологий, обеспечивает эффективность хирургического лечения и высокое послеоперационное качество жизни нейроонкологических больных.

## ШЛЯХИ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ НАБРЯКОВИХ ФОРМ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

*І.І. Смолянка, А.О. Ляшенко, О.М. Іванкова, І.І. Смолянка (мол.)*

*Національний інститут раку, Київ, Україна*

**Мета:** підвищити ефективність лікування хворих на набряковий рак молочної залози з використанням селективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії (СВАПХТ).

**Об'єкт і методи.** Основну групу дослідження склали 153 пацієнти із набряковим раком молочної залози, яким у неoad'ювантному режимі було проведено 6–8 курсів СВАПХТ за схемами САР або DC. Контрольна група — 162 хворі, яким у неoad'ювантному режимі було проведено 6–8 курсів системної поліхіміотерапії (ПХТ) за такими ж схемами. Результати лікування порівнювали за критеріями Recist та даними лікувального патоморфозу.

**Результати.** Повну регресію пухлини виявили у  $6,3 \pm 3,1\%$  пацієнток основної групи та не спостерігали у пацієнток контрольної групи. Часткова регресія встановлена у  $36,2 \pm 6,3\%$  хворих основної групи та у  $23,5 \pm 6,0\%$  пацієнток контрольної. Стабілізації досягнуто у  $57,6 \pm 6,1\%$  пацієнток основної та у  $64,7 \pm 6,2\%$  контрольної групи. Кінцеве значення обсягу життєздатної пухлинної тканини в основній групі дорівнювало  $14,4\%$ , у контрольній —  $32,5\%$ . Регресія підпахвинних лімфатичних вузлів в основній групі становила  $54,4\%$ , тоді як в контрольній —  $38,5\%$ . Кількість ускладнень з боку системи кровотворення відмічена у  $2,3$  та  $6,5\%$  хворих основної та контрольної груп відповідно. Кількість інших ускладнень достовірно не відрізнялася в обох групах.

**Висновок.** Розроблена методика з використанням СВАПХТ сприяла достовірному збільшенню об'єктивної відповіді пухлини на лікування (на  $19\%$  зростав відсоток повної та часткової регресії, на  $18,1\%$  поліпшувалася лікувальний патоморфоз) та зменшенню кількості ускладнень. Отримані дані свідчать про ефективність застосування розробленої методики в лікуванні хворих на набряковий рак молочної залози.