



ТОМ XXXII
2 | 2024

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

Унікальний префікс DOI
видавництва журналу:
10.46879

Рекомендовано до друку
Вченою радою
Державної установи
«Інститут медичної
радіології та онкології
імені С. П. Григор'єва
Національної академії
медичних наук України»
(протокол №5 від 11.06.2024 р.)

Свідоцтво
про державну реєстрацію
друкованого засобу
масової інформації
серія КВ 24433-14373 ПР
від 26.05.2020 р.

Свідоцтво про внесення
суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру
видавців,
виготовлювачів
і розповсюджувачів
видавничої продукції
ДК № 7115 від 28.07.2020 р.

Адреса редакції:
вул. Григорія Сковороди,
буд. 82,
м. Харків, 61024, Україна
тел./факс: +38 (057) 725-50-74
e-mail: imr_omo@ukr.net

Науково-практичне видання

УКРАЇНСЬКИЙ РАДІОЛОГІЧНИЙ ТА ОНКОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

ukroj.com

Засновник і видавець: Державна установа
«Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України»
Засновано 1993 року
Періодичність виходу – 4 рази на рік



**МІНІСТЕРСТВО
ОСВІТИ І НАУКИ
УКРАЇНИ**

Входить до Переліку наукових друкованих
фахових видань України (категорія «А»),
у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
в галузі знань «22 – Охорона здоров'я» (Додаток 4 до наказу
Міністерства освіти і науки України від 29.06.2021 № 735)
за спеціальностями: «222 – Медицина»,
«224 – Технології медичної діагностики та лікування»

Індексується в наукометричних базах, каталогах і бібліотеках



Робота редакційної колегії орієнтована на норми та принципи
International Committee of Medical Journal Editors

ICMJE INTERNATIONAL COMMITTEE OF
MEDICAL JOURNAL EDITORS



Контент доступний за ліцензією Creative Commons «Attribution» 4.0

Research and practice edition

UKRAINIAN JOURNAL OF RADIOLOGY AND ONCOLOGY

ukroj.com

Founder and publisher: State Organization
«Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»
Established in 1993
Published 4 times a year



Listed in the scientific printed
professional editions of Ukraine (category A)
which can publish these results in «22 – Healthcare» field
(Annex 4 to Order No 735
of Ministry of Education and Science of Ukraine, 29.06.2021)
on the specialties: «222 – Medicine»,
«224 – Technologies of Medical Diagnosis and Treatment»

Indexed in scientometrical databases, catalogs, and libraries



With a focus of the editorial board on the standards and guidelines of
International Committee of Medical Journal Editors

ICMJE INTERNATIONAL COMMITTEE of
MEDICAL JOURNAL EDITORS



The content is available under license from Creative Commons "Attribution" 4.0



VOLUME XXXII
2 | 2024

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

DOI unique prefix of the
Journal publishing house:
10.46879

Recommended to publishing
by the Academic Board
of State Organization
«Grigoriev Institute for Medical
Radiology and Oncology
of the National Academy
of Medical Sciences
of Ukraine»
(record No 5 11/06/2024)

Certificate
of print media registration:
serial number
KB 244433-14373 ПР
Issued 26/05/2020

Certificate of registration
of publishing industry entity
in the State Register
of Publishers, Manufacturers
and Distributors
of Printed Products
ΔK No 7115, 28/07/2020

Editorial office address:
82 Hryhoriia Skovorody Str.,
Kharkiv, 61024, Ukraine
ph/fax: +38 (057) 725-50-74
e-mail: imr_omo@ukr.net

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ EDITORIAL BOARD

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Красносельський Микола Вілленович – доктор медичних наук, професор, директор Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; завідувач кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

CHIEF EDITOR

Krasnoselskyi Mykola Villenovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; Head of the Department of Oncology, Radiology and Radiation Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

ЗАСТУПНИК ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Сухіна Олена Миколаївна – доктор медичних наук, професор, лікар-променевиї терапевт Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

DEPUTY EDITOR

Sukhina Olena Mykolaivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, radiation oncologist of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР РЕДАКЦІЙНОЇ КОЛЕГІЇ

Гладких Федір Володимирович – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина» (кандидат медичних наук), старший науковий співробітник групи променевої патології та паліативної медицини Відділу радіології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

SECRETARY OF THE EDITORIAL BOARD

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Doctor of Philosophy in Health care in specialty «Medicine», Senior Research Fellow of the group of radiation pathology and palliative medicine at the Radiology Department of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

Абдуллаєв Різван Ягубович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри ультразвукової та функціональної діагностики Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

Abdullaiev Rizvan Yahubovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Ultrasound and Functional Diagnostics of the postgraduate educational-scientific institute of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Айнсбурі Елізабет – кандидат наук, головний науковий співробітник з радіаційного захисту, старший керівник наукової групи цитогенетики Відділу радіаційних ефектів Центру радіаційних, хімічних та екологічних небезпек Управління охорони здоров'я Англії (Великобританія)

Ainsbury Elizabeth – PhD, Principal Radiation Protection Scientist, Senior Scientific Group Leader of Cytogenetics Group of Radiation Effects Department of Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards of the Public Health England (United Kingdom)

Амарал Адемір – доктор наук, професор кафедри ядерної енергії університету Пернамбуку (м. Пернамбуку, Бразилія)

Amaral Ademir – Doctor of Science, Professor of Nuclear Energy of Federal University of Pernambuco (Pernambuco, Brazil)

Артамонова Неоніла Олегівна – доктор наук із соціальних комунікацій, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, керівник групи наукового аналізу і моніторингу інтелектуальної власності Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Artamonova Neonila Olehivna – Doctor of Sciences in Social Communications, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Head of the Group for Scientific Analysis and Monitoring of Intellectual Property of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

Бойко Валерій Володимирович – академік Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор, директор Державної установи «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Васильєв Леонід Якович – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, головний лікар Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Вороньжев Ігор Олександрович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри рентгенології та радіології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

Гултекін Мурат – доктор наук, доцент кафедри гінекологічної онкології та кафедри акушерства і гінекології медичного факультету університету Хаджеттепе (м. Анкара, Туреччина)

Дубенко Ольга Євгенівна – доктор медичних наук, професор, старший науковий співробітник відділення променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; професор кафедри неврології та дитячої неврології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

Іванова Юлія Вікторівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри хірургії №1 Харківського Національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

Іванкова Валентина Степанівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка науково-дослідного відділення радіаційної онкології Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України (м. Київ, Україна)

Криворучко Ігор Андрійович – доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України. Лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, завідувач кафедри хірургії № 2 Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

Мазник Наталія Олександрівна – доктор біологічних наук, завідувачка лабораторії радіаційної цитогенетики Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Макаров Віталій Володимирович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургії № 4 Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

Boiko Valerii Volodymyrovych – Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of «V.T. Zaycev Institute of General and Emergency Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

Vasylyev Leonid Yakovych – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Chief of Medicine of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

Voronzhev Ihor Oleksandrovych – Doctor of medical sciences, professor, head of the department of Radiology of the postgraduate educational-scientific institute of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Gultekin Murat – MD, Associate Professor of Division of Gynecologic Oncology and Obstetrics and Gynecology Department of Faculty of Medicine of Hacettepe University (Ankara, Turkey)

Dubenko Olha Yevheniivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Senior Researcher of Department of Radiation Pathology and Palliative Care of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; Professor of Department of Neurology and Child Neurology of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Ivanova Yulia Viktorivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Surgery No. 1 of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Ivankova Valentyna Stepanivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Radiation Oncology Research Department of National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

Kryvoruchko Igor Andriyovych – Doctor of Medicine Science, Professor, An Honoured Worker of Science and Technology of Ukraine. A Laureate of the State Prize of Ukraine in Science and Technology, Head of the Department of Surgery No. 2 of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Maznyk Nataliia Oleksandrivna – Doctor of Biological Sciences, Head of Radiation Cytogenetics Laboratory of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

Makarov Vitalii Volodymyrovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgery No. 4 Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Мамонтов Іван Миколайович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургії № 6 Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

Мітряєва Наталія Андріївна – доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, завідувачка лабораторії радіаційної онкології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Негодуйко Володимир Володимирович – доктор медичних наук, доцент, Лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, Заслужений лікар України, полковник медичної служби, професор кафедри хірургії №4 Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, начальник клініки невідкладної медичної допомоги (та прийому і евакуації) Військово-медичного клінічного центру Північного регіону Командування медичних сил України (м. Харків, Україна)

Оге Туфан – доктор наук, професор, доцент кафедри акушерства та гінекології Університету Ескішехіра Османгазі (м. Ескішехір, Туреччина)

Пейретті Мікеле – доктор наук, асистент кафедри гінекології та акушерства Університету Кальярі (м. Кальярі, Італія)

Радзішевська Євгенія Борисівна – кандидат фізико-математичних наук, доцент, керівник групи медичної інформатики Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», доцент кафедри медичної та біологічної фізики і медичної інформатики Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

Сапардіель Ігнасіо – доктор наук, професор відділення гінекологічної онкології Університетської лікарні Ла-Пас; доцент Автономного університету Мадриду; науковий асистент Інституту біомедичних досліджень (Іспанія)

Солодянникова Оксана Іванівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка науково-дослідного відділення ядерної медицини з сектором рентгенохірургії та ангіографії Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України (м. Київ, Україна)

Стадник Лариса Львівна – кандидат біологічних наук, завідувачка Центральної лабораторії радіаційної безпеки та дозиметрії медичного опромінення Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Mamontov Ivan Mykolaiovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department Surgery No. 6 of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Mitriaieva Nataliia Andriivna – Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher, Head of Radiation Oncology Laboratory of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

Nehoduiko Volodymyr Volodymyrovych – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Laureate of the State Prize of Ukraine in the field of Science and Technology, Honored Doctor of Ukraine, Colonel of the Medical Service, Professor of the Department of Surgery No. 4 of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Head of the Clinic of Emergency Medical Care (and reception and evacuation) Military-medical Clinical Center of the Northern region of the Command of the Medical Forces Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Öge Tufan – MD, Professor, Associate Professor of Obstetrics and Gynecology Department of Eskisehir Osmangazi University (Eskisehir, Turkey)

Peiretti Michele – PhD, MD, Assistant at the Gynecology and Obstetrics Department of The University of Cagliari (Cagliari, Italy)

Radzishevskaya Yevheniya Borysivna – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor, Head of the Medical Informatics Group of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Associate Professor of Medical and Biological Physics and Medical Informatics of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Zapardiel Ignacio – MD, PhD, Professor of Gynecologic Oncology Unit of La Paz University Hospital, Associate Professor of UAM University, Scientific Assistant Director IdiPAZ – Biomedical Research Institute (Spain)

Solodiannikova Oksana Ivanivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Research Department of Nuclear Medicine with X-ray Surgery and Angiography Unit of National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

Stadnyk Larysa Lvivna – Candidate of Biological Sciences, Head of Central Laboratory of Radiation Safety and Medical Exposure Dosimetry of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

Старенький Віктор Петрович – доктор медичних наук, професор, завідувач Відділу радіології, завідувач відділення променевої терапії Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; завідувач кафедри радіології та радіаційної медицини Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

Сухін Владислав Сергійович – доктор медичних наук, провідний науковий співробітник Відділу онкологічної хірургії Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; доцент кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Тіаго де Салазар Фернандес – кандидат наук, професор, позаштатний викладач Федерального університету Пернамбуку (м. Пернамбуку, Бразилія)

Ханде Манур Пракаш – доцент кафедри фізіології Медичної школи Йон Лоо Лін Національного університету Сінгапуру (Сінгапур)

Чернявський Ігор Юрійович – кандидат технічних наук, доцент, професор кафедри радіаційного, хімічного, біологічного захисту Військового інституту танкових військ Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут» Міністерства освіти і науки України; доцент кафедри радіології та радіаційної медицини Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

Щербіна Олег Володимирович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри ядерної медицини, радіаційної онкології та радіаційної безпеки Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України (м. Київ, Україна)

Starenkyi Viktor Petrovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Radiation Therapy Department, Head of Radiology Department of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Ukraine; Head of Radiology and Radiation Medicine Department of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Sukhin Vladyslav Serhiiovych – Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Oncosurgery Department of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; Associate Professor of the Department of Oncology, Radiology and Radiation Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Thiago de Salazare Fernandes – PhD, Professor, Adjunct Professor at Federal University of Pernambuco (Pernambuco, Brazil)

Hande Manoor Prakash – Associate Professor, Department of Physiology of Yong Loo Lin School of Medicine of National University of Singapore (Singapore)

Chernyavskiy Ihor Yuriyovych – Candidate of technical sciences, associate professor, professor of the department of radiation, chemical, biological protection of the Military Institute of Tank Forces of the National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute» of the Ministry of Education and Science of Ukraine; Associate Professor of the Department of Radiology and Radiation Medicine of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Shcherbina Oleh Volodymyrovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of Nuclear Medicine, Radiation Oncology and Radiation Safety Department of Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

РЕДАКЦІЙНА РАДА EDITORIAL COUNCIL MEMBERS

Алієв Дзаміль Азіз Огли – академік Національної академії наук Азербайджану, доктор медичних наук, професор, генеральний директор Національного центру онкології Міністерства охорони здоров'я (м. Баку, Республіка Азербайджан)

Базика Дмитро Анатолійович – академік Національної академії медичних наук України, академік-секретар відділення теоретичної та профілактичної медицини, доктор медичних наук, професор Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України» (м. Київ, Україна)

Aliyev Dzhamil Azyz Ohly – Academician of Azerbaijan National Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director General of National Oncology Centre of Azerbaijan (Baku, The Republic of Azerbaijan)

Bazyka Dmytro Anatoliiovych – Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Secretary Academician of Theoretical and Preventive Medicine Department, Doctor of Medical Sciences, Professor of State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

Дикан Ірина Миколаївна – член-кореспондент Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор, директор Державної установи «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики Національної академії медичних наук України» (м. Київ, Україна)

Думанський Юрій Васильович – член-кореспондент Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник Відділу моніторингу пухлинного процесу та дизайну терапії Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р.Є. Кавецького Національної академії наук України (м. Київ, Україна)

Зікірходжаєв Дилшод Зухурович – професор, головний онколог Міністерства охорони здоров'я Республіки Таджикистан (Республіка Таджикистан)

Лісовий Володимир Миколайович – член-кореспондент Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

Сердюк Андрій Михайлович – академік Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор, директор Державної установи «Інститут громадського здоров'я імені О.М. Марзеєва Національної академії медичних наук України» (м. Київ, Україна)

Чехун Василь Федорович – академік Національної академії наук України, професор, доктор медичних наук, директор Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р.Є. Кавецького, керівник Центру колективного користування приладами «Молекулярна онкологія та біотехнологія» Національної академії наук України (м. Київ, Україна)

Dykan Iryna Mykolaivna – Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of State Institution «Institute of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

Dumanskyi Yurii Vasylovych – Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Department of Tumor Monitoring and Therapy Design of the Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology. RE Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of the National Academy of Sciences of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

Zikiryakhodzhayev Dylshod Zukhurovych – Professor, Chief Oncologist of Ministry of Health The Republic of Tajikistan (The Republic of Tajikistan)

Lisovyi Volodymyr Mykolaiovych – Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Science, Professor of Kharkiv National Medical University of Ministry of Health of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Serdyuk Andrii Mykhailovych – Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of State institution «O.M. Marzeiev Institute for Public Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

Chekhun Vasyl Fedorovych – Academician of the National Academy of Sciences of Ukraine, Professor, Doctor of Medical Sciences, Director of R E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, Director of Centre for Collective Use «Molecular Oncology and Biotechnology» of the National Academy of Sciences of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

ЗМІСТ

CONTENTS

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Білий О.М., Мітряєва Н.А.,
Красносельський М.В., Гребіник Л.В.**
Особливості експресії транскрипційного фактора NF- κ B
у хворих на вторинно-набряковий рак грудної залози
з різними прозапальними цитокінами

**Главацький О.Я., Грязов А.Б., Чувашова О.Ю.,
Кручок І.В., Хмельницький Г.В., Старенький В.П.,
Стулей В.А., Земскова О.В.**

Аналіз якості життя пацієнтів з гліобластомою
після ад'ювантної променевої терапії

**Абдуллаєв Р.Я., Єфіменко А.С., Сисун Л.А.,
Єфіменко С.Г., Абдуллаєв Р.Р.**

Зв'язок між атеросклерозом сонних артерій
та локалізацією ішемічного інсульту

Глоба М.В., Деркач Б.В.

Значущість ультрасонографічних критеріїв
у комплексній радіологічній оцінці
каротидних стенозів «високого ризику»

**Смирнова Г.С., Козаренко Т.М.,
Бабкіна Т.М., Сторожчук Ю.О., Кундіна В.В.,
Сахно Т.К., Кузеванова М.В.**

Можливості ехокардіографії у виявленні
кардіотоксичних ефектів протипухлинних препаратів

**Лукашова О.П., Граділь Г.І., Старенький В.П.,
Насонова А.М., Закрутько А.О., Тесленко І.М.**

Морфофункціональний стан
гематоальвеолярного бар'єру легень
хворих на COVID-19 у порівнянні з пандемічним грипом

Соколов В.М., Бондар О.В., Рибін А.І., Соколов Д.В.

Функціональна оцінка ефективності
диференційованого терапевтичного підходу
у лікуванні раку яєчників:
вплив на якість життя та результати опитування

**Узленкова Н.Є., Григор'єва Г.С., Скоробогатова Н.Г.,
Кривко А.І., Леонова І.О., Коначович Н.Ф.,
Краснопольський Ю.М., Ядловський О.Є.**

Радіопротекторна активність
ліпосомальної композиції кверцетину
при гострому радіаційному синдромі
(експериментальне дослідження)

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

**Сорочан П.П., Прохач Н.Є., Насонова А.М.,
Громакова І.С., Артюх С.В., Громакова І.А.**

Інгібітори імунних контрольних точок
та променева терапія при лікуванні
раку шлунково-кишкового тракту

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

**Мамонтов І.М., Тамм Т.І., Крамаренко К.О.,
Юрков М.П., Ансарі С.Х., Ткемаладзе Д.Ю.,
Ситнік Д.А., Устїнов А.Т.**

Лапароскопічна гастректомія при множинних
нейроендокринних пухлинах шлунка І типу:
презентація випадку

БЕЗПЕРЕРВНА МЕДИЧНА ОСВІТА ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Кіхтенко І.М., Хворостенко Ю. М., Примакова Є.М.

Кількісна оцінка результатів терапії
лімфовенозного набряку кисті у хворих
після комбінованого лікування раку грудної залози

ORIGINAL RESEARCH

134 **Bilyy O.M., Mitriaieva N.A.,
Krasnoselskyi M.V., Grebinyk L.V.**

Features of the expression of the transcription factor NF- κ B
in patients with secondary edematous breast cancer
with various pro-inflammatory cytokines

143 **Glavatskyi O.Ya., Gryazov A.B., Chuvashova O.Yu.,
Kruchoch I.V., Khmelnytskyi H.V., Starenkyi V.P.,
Stulei V.A., Zemskova O.V.**

The analysis of quality of life of patients with glioblastoma
after adjuvant radiation therapy

164 **Abdullaiev R.Ya., Yefimenko A.S., Sysun L.A.,
Yefimenko S.G., Abdullaiev R.R.**

Relationship between carotid atherosclerosis
and localization of ischemic stroke

176 **Globa M.V., Derkach B.V.**

The significance of ultrasonographic characteristics
in the comprehensive radiological assessment
of «high risk» carotid stenoses

189 **Smyrnova G.S., Kozarenko T.M.,
Babkina T.M., Storozhchuk Y.O., Kundina V.V.,
Sakhno T.K., Kuzevanova M.V.**

The possibilities of echocardiography for detecting
cardiotoxic effects of antineoplastic medications

199 **Lukashova O.P., Hradil H.I., Starenkyi V.P.,
Nasonova A.M., Zakrutko A.O., Teslenko I.M.**

The morphofunctional state
of the hematoalveolar barrier of the lungs
in COVID-19 patients compared to pandemic influenza

216 **Sokolov V.M., Bondar O.V., Rybin A.I., Sokolov D.V.**

Functional assessment
of differentiated therapeutic approach
effectiveness in ovarian cancer treatment:
impact on QoL and survey results

231 **Uzlenkova N.Ye., Grygoryeva A.S., Skorobogatova N.G.,
Kryvko A.I., Leonova I.O., Konakhovich N.F.,
Krasnopolsky Yu.M., Yadlovsky O.Ye.**

Radioprotective activity
of the liposomal composition of quercetin
in acute radiation syndrome
(experimental study)

LITERATURE REVIEW

244 **Sorochan P.P., Prokhach N.E., Nasonova A.M.,
Hromakova I.S., Artiukh S.V., Hromakova I.A.**

Immune checkpoint inhibitors
and radiotherapy
in gastrointestinal cancer treatment

A CASE FROM PRACTICE

267 **Mamontov I.M., Tamm T.I., Kramarenko K.O.,
Yurkov M.P., Ansari S.K., Tkemaladze D.Y.,
Sytnik D.A., Ustinov A.T.**

Laparoscopic total gastrectomy for multiple
type I gastric neuroendocrine tumours:
a case report

CONTINUING MEDICAL EDUCATION AND HEALTH CARE ORGANIZATION

275 **Kikhtenko I.M., Khvorostenko Yu.M., Primakova Ye.M.**

Quantitative assessment of the results
of lymphovenous edema therapy in patients
after combined treatment of breast cancer

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.134-142>
УДК: 618.19-006.6:577.1



Особливості експресії транскрипційного фактора NF-κB у хворих на вторинно-набряковий рак грудної залози з різними прозапальними цитокінами

Білий О.М.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6267-0331>, e-mail: abely@ukr.net
Мітряєва Н.А.¹, <https://orcid.org/0000-0001-7641-3133>, e-mail: radoncol_lab@ukr.net
Красносельський М.В.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5329-5533>, e-mail: medrad20@ukr.net
Гребіник Л.В.¹, <https://orcid.org/0000-0001-5010-5407>, e-mail: radoncol_lab@ukr.net

¹Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

²Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

Features of the expression of the transcription factor NF-κB in patients with secondary edematous breast cancer with various pro-inflammatory cytokines

Bilyy O.M.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6267-0331>, e-mail: abely@ukr.net
Mitriaieva N.A.¹, <https://orcid.org/0000-0001-7641-3133>, e-mail: radoncol_lab@ukr.net
Krasnoselskyi M.V.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5329-5533>, e-mail: medrad20@ukr.net
Grebinyk L.V.¹, <https://orcid.org/0000-0001-5010-5407>, e-mail: radoncol_lab@ukr.net

¹State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

²V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

вторинно-набряковий рак грудної залози, транскрипційний фактор NF-κB, цитокіни.

Для кореспонденції:

Білий Олександр Миколайович
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», відділення онкохірургії; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024; e-mail: abely@ukr.net

© Білий О.М., Мітряєва Н.А.,
Красносельський М.В.,
Гребіник Л.В., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Однією із значних особливостей вторинно-набрякового раку грудної залози (ВНРГЗ), найбільш злоякісної форми новоутворень, є вираженість хронічного запалення, яке має значення для патогенезу та прогресування захворювання. Нині накопичені докази взаємодіючих канцерогенезу та запалення. Вагому роль як при запаленні, так і при канцерогенезі відіграють транскрипційний фактор (NF-κB) та прозапальні цитокіни. Регуляція NF-κB сигнальних шляхів порушена при багатьох злоякісних захворюваннях, у тому числі й при захворюваннях на рак грудної залози. Отже, дослідження вмісту прозапальних цитокінів та NF-κB є актуальним і може дати цінну інформацію про перебіг пухлинного процесу. Але зустрічається небагато наукових праць, які присвячені цитокіновому профілю у співвідношенні з NF-κB при пухлинах грудної залози.

Мета роботи – вивчення вмісту NF-κB-p105 та прозапальних цитокінів (IL-6, IL-8, TNFα) у сироватці крові хворих на ВНРГЗ.

Матеріали та методи. Обстежено 87 хворих (42 – на ВНРГЗ, 45 – на РГЗ) до лікування. 42 хворі на ВНРГЗ у стадії T4bN0-3M0 були віком від 34 до 71 року (медіана 53,1). Протоковий рак констатовано у 30 пацієток (71,43%), часточковий – у 12 (28,57%). Пухлина більше 5 см виявлена у 20 осіб (47,6%), менше 5 см – у 22 (52,4%). Групу порівняння склали 45 хворих на місцево-поширений рак грудної залози без набряку в стадії T3-4N1-3M0, віком від 30 до 67 років (медіана 52,3). Пухлина понад 5 см була у 12 (26,7%), менше 5 см – у 33 (73,3%) пацієток. Протоковий рак діагностовано у 33 хворих (73,3%), часточковий – у 12 (26,7%). У групу контролю увійшли 10 пацієток з фіброаденомами. Вміст цитокінів (IL-1B, IL-2, IL-6, IL-8, TNFα) у сироватці крові хворих визначали за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням стандартних наборів реактивів ЗАО «Вектор-Бест». Вміст субодиниці NF-κB1 (p105 → p50) визначали методом ІФА з використанням реактивів «Human NFκB – p105 (Nuclear factor NF-κappa-B p 105 subunit) ELISA Kit». Вимірювання проводили за допомогою напівавтоматичного імуноферментного аналізатора «Іммуноchem-2100» (США).

Результати та їх обговорення. Визначено, що при ВНРГЗ рівні прозапальних цитокінів IL-6, IL-8, TNFα збільшуються у 1,4 рази, порівняно з показниками при РГЗ, найбільшим був рівень IL-8. Сумарний рівень NF-κB у хворих на ВНРГЗ збільшувався в 14,7, а при РГЗ в 2,4 рази, порівняно із особами з фіброаденомами. Рівень NF-κB у групах хворих на ВНРГЗ з IL-6, TNFα був вище,

ніж у групах з РГЗ у 3,1 рази та 1,7 рази відповідно. Виявлено, що найвищий рівень NF- κ B був у групі з цитокином IL-8, і при ВНРГЗ його рівень був вище у 5,7 рази, ніж при РГЗ. У хворих на ВНРГЗ встановлено кореляції між NF- κ B та цитокинами: NF- κ B та IL-8 ($r = 0,80$; $p < 0,05$); NF- κ B та IL-6 ($r = 0,60$; $p < 0,05$); NF- κ B та TNF α ($r = 0,60$; $p < 0,05$). Отже, особливістю ВНРГЗ є збільшення вмісту NF- κ B та IL-6, і TNF α , та значне підвищення рівня NF- κ B та IL-8, порівняно як з показниками при РГЗ, так і з показниками осіб з фіброаденомами.

Висновки. Виявлено активацію транскрипційного фактора NF- κ B-p105 та вірогідне підвищення рівнів прозапальних цитокинів (IL-6, IL-8, TNF α) в сироватці крові хворих на ВНРГЗ, порівняно з особами із фіброаденомами, що свідчить про високий канцерогенний потенціал пухлини та наявність запального компонента. Показано, що найвищий рівень NF- κ B-p105 виявляється у групі хворих на ВНРГЗ з найвищим рівнем цитокинів IL-8. Встановлено, що у хворих на ВНРГЗ рівень транскрипційного фактора та прозапальних цитокинів IL-6, IL-8, TNF α у сироватці крові вірогідно вище, ніж у хворих на РГЗ, що підтверджує високу агресивність цієї форми захворювання.

Для цитування:

Білий О.М., Мітряєва Н.А., Красносельський М.В., Гребіник Л.В. Особливості експресії транскрипційного фактора NF- κ B у хворих на вторинно-набряковий рак грудної залози з різними прозапальними цитокинами. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2024. Т. 32. № 2. С. 134–142. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.134-142>

Key words:

secondary edematous breast cancer, transcription factor NF- κ B, cytokines.

For correspondence:

Bilyy Oleksandr Mykolayovych
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Department of Surgical Oncology;
82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: abely@ukr.net

© *Bilyy O.M., Mitriaieva N.A., Krasnoselskiy M.V., Grebinyk L.V., 2024*

ABSTRACT

Background. One of the most prominent features of secondary edematous breast cancer (SEBC), which is the most malignant form of this type of cancer, is severity of chronic inflammation that is important for pathogenesis and progression of the disease. As of now, there is evidence of association of carcinogenesis and inflammation. The transcription factor (NF- κ B) and pro-inflammatory cytokines play a pivotal role in both inflammation and carcinogenesis. The regulation of NF- κ B signal pathways is impaired in a lot of malignant diseases, including breast cancer (BC). Thus, the study of the content of pro-inflammatory cytokines and NF- κ B is of high priority, as it can provide valuable information about the course of the tumor process. However, there are few research papers that deal with association of cytokine profile and NF- κ B in breast tumors.

Purpose – is to study the content of NF- κ B-p105 and pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-8, TNF α) in the blood serum of patients with secondary edematous breast cancer.

Materials and Methods. 87 patients (42 with SEBC, 45 with BC) were examined prior to treatment. The age of 42 patients with T4bN0-3M0 SEBC ranged from 34 to 71 years (median 53.1). The ductal cancer was found in 30 patients (71.43%), the lobular cancer – in 12 patients (28.57%). The tumor of more than 5 cm was detected in 20 individuals (47.6%), the tumor of less than 5 cm – in 22 individuals (52.4%). The comparison group consisted of 45 patients with BC, with their age ranging from 30 to 67 years (median 52.3). They had T3-4N1-3M0 non-edematous locally advanced BC. The tumor of more than 5 cm was detected in 12 patients (26.7%), the tumor of less than 5 cm – in 33 patients (73.3%). The ductal cancer was diagnosed in 33 patients (73.3%), the lobular cancer – in 12 patients (26.7%). The control group consisted of 10 patients with fibroadenomas. The content of cytokines (IL-1B, IL-2, IL-6, IL-8, TNF α) in the blood serum of patients was measured using the ELISA assay and CJSC «Vektor-Best» standard assay kits. The content of NF- κ B1 subunit (p105 → p50) was measured using the ELISA assay and the Human NF κ B – p105 (Nuclear factor NF- κ B p 105 subunit) ELISA Kit. The measurement was performed using the Immunochem-2100 American semi-automatic immunoassay analyzer.

Results. It was found that in SEBC, the levels of pro-inflammatory cytokines IL-6, IL-8, TNF α were increased by 1.4 times, compared to the parameters in BC, and the level of IL-8 was the highest. The total level of NF- κ B increased by 14.7 times in patients with SEBC and by 2.4 times in patients with BC, compared to individuals with fibroadenomas. The level of NF- κ B in SEBC in groups with IL-6, TNF α was higher than in groups with BC by 3.1 and 1.7 times, respectively. It was found that the highest level of NF- κ B was in the group with cytokine IL-8. In SEBC, it was higher by 5.7 times than in BC. In patients with SEBC, correlations between NF- κ B and cytokines were established: NF- κ B and IL-8 ($r = 0.80$; $p < 0.05$); NF- κ B and IL-6 ($r = 0.60$; $p < 0.05$); NF- κ B and TNF α ($r = 0.60$; $p < 0.05$). Thus, one feature of SEBC is the increase in the content of NF- κ B, IL-6, and TNF α , and also a significant increase in the level of NF- κ B and IL-8, compared to the parameters in patients with BC as well as in patients with fibroadenomas.

Conclusions. It was found that there was activation of the transcription factor NF- κ B-p105 and a significant increase in the levels of pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-8, TNF α) in the blood serum of patients with SEBC, compared to patients with fibroadenomas, which indicates high carcinogenic potential of the tumor and

the presence of the inflammatory component. It was demonstrated that the highest level of NF- κ B-p105 was detected in the group of patients with SEBC with the highest level of cytokines IL-8. It was also found that in patients with SEBC, the level of the transcription factor and pro-inflammatory cytokines IL-6, IL-8, TNF α in the blood serum was significantly higher than in patients with BC, thereby confirming severe aggressiveness of this form of the disease.

For citation:

Bilyi OM, Mitriaieva NA, Krasnoselskyi MV, Grebinyk LV. Features of the expression of the transcription factor NF- κ B in patients with secondary edematous breast cancer with various pro-inflammatory cytokines. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2024;32(2):134–142. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.09-18>

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Розробити програму комплексного лікування хворих на вторинно-набряковий рак грудної залози з урахуванням механізмів патогенезу запального і набрякового компонентів агресивності пухлинного процесу», номер державної реєстрації: 0118U001712, шифр теми: НАМН 03.18, прикладна, термін виконання: 01.2018–12.2020 рр., керівник – директор Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», доктор медичних наук, професор М.В. Красносельський.

Relationship with academic programs, plans and themes

The paper is a fragment of the planned research project of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» «To develop a program of complex treatment of patients with secondary edematous breast cancer, taking into account the mechanisms of the pathogenesis of the inflammatory and edematous components of the aggressiveness of the tumor process», state registration number: 0118U001712, research project code: NAMN 03.18 applied, period for performance 01.2018–12.2020; led by Director of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Doctor of Medical Sciences, Professor M.V. Krasnoselskyi.

ВСТУП

Вторинно-набряковий рак грудної залози (ВНРГЗ) є однією з найбільш злоякісних форм новоутворень, які мають несприятливий прогноз – 5-річна виживаність у середньому не перевищує 12–50% [1]. Однією із значних особливостей ВНРГЗ є вираженість хронічного запалення, яке має значення для патогенезу та прогресування захворювання [2]. Нині накопичені докази взаємодієнь канцерогенезу та запалення [3]. Велике значення як при запаленні, так і при канцерогенезі, мають транскрипційний фактор (NF- κ B) та цитокіни. NF- κ B представляє собою гетеродимерний комплекс білків родини Rel. Ідентифіковано 5 білків родини NF- κ B, яка вміщує загальний ДНК-зв'язуючий домен: (NF- κ B1 (p50/p105), NF- κ B2 (p52/p100), RelA (p65), RelB і cRel. NF- κ B є одним найбільш універсальним клітинним регулятором, який відіграє важливу роль у клітинній проліферації, апоптозі, ангиогенезі, запаленні, оскільки він регулює експресію генів, які залучені до цих процесів [4]. Регуляція NF- κ B сигнальних шляхів порушена при багатьох злоякісних захворюваннях, у тому числі й при захворюваннях на рак грудної залози. Активація NF- κ B призводить до активізації антиапоптичних генів, тим самим забезпечує механізм виживання клітин для протистояння фізіологічному стресу, який викликає запальну реакцію. Поєднання онкологічних та запальних процесів, що супроводжуються активізацією NF- κ B, зумовлює важливість вивчення цього фактора при агресивній формі ВНРГЗ, патогенез якого пов'язаний з канцерогенезом та розвитком запальних процесів. Різнома-

INTRODUCTION

Secondary edematous breast cancer (SEBC) is one of the most malignant forms of neoplasms that have unfavorable prognosis – 5-year survival does not exceed 12–50% on average [1]. One of the most prominent features of SEBC is severity of chronic inflammation that is important for pathogenesis and progression of the disease [2]. As of now, there is evidence of association of carcinogenesis and inflammation [3]. The transcription factor (NF- κ B) and cytokines play a pivotal role in both inflammation and carcinogenesis. NF- κ B is a heterodimeric complex of Rel family proteins. There are 5 proteins of NF- κ B family that contains a DNA-binding domain: NF- κ B1 (p50/p105), NF- κ B2 (p52/p100), RelA (p65), RelB, and cRel. NF- κ B is one of the most universal cellular regulators, which plays an important role in cell proliferation, apoptosis, angiogenesis, and inflammation, since it regulates expression of genes involved in this process [4]. The regulation of NF- κ B signal pathways is impaired in a lot of malignant diseases, including breast cancer (BC). The activation of NF- κ B leads to activation of antipathic genes, thereby maintaining the cell survival mechanism to resist physiological stress that triggers inflammatory reaction. The combination of oncological and inflammatory processes, accompanied by activation of NF- κ B, is what makes studying this factor in aggressive form of SEBC important, as pathogenesis of SEBC is associated with carcinogenesis and development of inflammatory processes. The variety of biological effects of cytokines and their key role as mediators prove their participation in inflammation and malignant neo-

нітність біологічних ефектів цитокінів, їх ключова роль як медіаторів зумовлює участь при запаленні та злоякісних новоутвореннях [5]. Перехресна взаємодія між імунними і злоякісними клітинами, що стимулює ріст пухлини, опосередковується цитокінами, які активують онкогенні фактори NF- κ B [6]. В імунних клітинах NF- κ B сприяють продукції прозапальних цитокінів, таких як IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, що опосередковують активацію NF- κ B у ракових клітинах [7]. В залежності від дії на запальний процес цитокіни поділяються на 2 групи – прозапальні та протизапальні. Транскрипційний фактор NF- κ B індукує прозапальні цитокіни, які регулюють імунну відповідь. Зв'язок концентрації цитокінів з основними властивостями злоякісної тканини надає можливість використання даних показників в якості маркерів пухлинної прогресії та прогнозу раку грудної залози [8]. Отже, дослідження вмісту прозапальних цитокінів та NF- κ B може дати цінну інформацію про перебіг пухлинного процесу. Нажаль, у доступній літературі зустрічається небагато праць, які присвячені дослідженню цитокінового профілю у співвідношенні з NF- κ B при пухлинах грудної залози, зокрема, при ВНРГЗ, від яких залежить як перебіг запального процесу, так і розвиток пухлинного процесу.

Мета роботи – вивчення вмісту NF- κ B-p105 та прозапальних цитокінів (IL-6, IL-8, TNF α) у сироватці крові у хворих на ВНРГЗ.

plasms [5]. The cross-coupling between immune and malignant cells, which stimulates tumor growth, is mediated by cytokines that activate NF- κ B oncogenic factors [6]. In immune cells, NF- κ B contribute to production of pro-inflammatory cytokines, such as IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, which mediate the activation of NF- κ B in cancer cells [7]. Depending on the effect on the inflammatory process, cytokines are divided into 2 groups: pro-inflammatory and anti-inflammatory. The transcription factor NF- κ B induces pro-inflammatory cytokines that regulate immune response. The connection of cytokine concentration with the main properties of a malignant tissue allows these parameters to be used as markers of the tumor progression and prognosis for BC [8]. Thus, the study of the content of pro-inflammatory cytokines and NF- κ B can provide valuable information about the course of the tumor process. However, there are few research papers that deal with association of cytokine profile and NF- κ B in breast tumors, including the ones in SEBC, which effect both course of the inflammatory process and development of the tumor process.

Objective – is to study the content of NF- κ B-p105 and pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-8, TNF α) in the blood serum of patients with SEBC.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Обстежено 87 хворих (42 – на ВНРГЗ, 45 – на РГЗ). Всі хворі лікувалися в Державній установі «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України». Усі пацієнтки були обстежені до лікування.

42 хворі на ВНРГЗ у стадії T4bN0-3M0 були віком 34–71 р. (медіана 53,1 р.). У 26 жінок відзначена менопауза. Протоковий рак констатовано у 30 пацієнток (71,43%), часточковий – у 12 (28,57%). Пухлина більше 5 см виявлена у 20 осіб (47,6%), менше 5 см – у 22 (52,4%).

Групу порівняння склали 45 хворих на місцево-поширений рак грудної залози без набряку в стадії T3-4N1-3M0, віком 30–67 р. (медіана 52,3 р.), 19 пацієнток були у менопаузі. Пухлина понад 5 см визначена у 12 (26,7%), менше 5 см – у 33 (73,3%) пацієнток. Протоковий рак діагностовано у 33 хворих (73,3%), часточковий – у 12 (26,7%).

У групу контролю увійшли 10 пацієнток з фіброаденомами, які проходили лікування в нашій клініці.

Вміст цитокінів (IL-1B, IL-2, IL-6, IL-8, TNF α) у сироватці крові хворих визначали за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу з використанням стандартних наборів реактивів ЗАО «Вектор-Бест». Вимірювання проводили за допомогою напівавтоматичного імуноферментного аналізатора «Immunochem-2100» (США).

У всіх хворих основної та групи порівняння визначали вміст субодиниці NF- κ B1 (p105 → p50) у сироватці крові методом імуноферментного аналізу з використанням стандартного набору реактивів «Human NF κ B – p105 (Nuclear factor NF- κ B p 105 subunit) ELISA Kit» («Elabscience Biotechnology Inc. USA»). Вимірювання проводили за допомо-

87 patients (42 with SEBC, 45 with BC) were examined. All of them underwent treatment at State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine». All the patients were examined prior to treatment.

The age of 42 patients with T4bN0-3M0 SEBC ranged from 34 to 71 years (median 53.1). Menopause was found in 26 women. The ductal cancer was found in 30 patients (71.43%), the lobular cancer – in 12 patients (28.57%). The tumor of more than 5 cm was detected in 20 individuals (47.6%), the tumor of less than 5 cm – in 22 individuals (52.4%).

The comparison group consisted of 45 patients with BC, with their age ranging from 30 to 67 years (median 52.3). They had T3-4N1-3M0 non-edematous locally advanced BC. 19 women were in menopause. The tumor of more than 5 cm was detected in 12 patients (26.7%), the tumor of less than 5 cm – in 33 patients (73.3%). The ductal cancer was diagnosed in 33 patients (73.3%), the lobular cancer – in 12 patients (26.7%).

The control group consisted of 10 patients with fibroadenomas who underwent treatment at our institution.

The content of cytokines (IL-1B, IL-2, IL-6, IL-8, TNF α) in the blood serum of patients was measured using the ELISA assay and CJSC «Vektor-Best» standard assay kits. The measurement was performed using the Immunochem-2100 American semi-automatic immunoassay analyzer.

The content of NF- κ B1 subunit (p105 → p50) was measured in all patients of the main group and the comparison group using the ELISA assay and the Human NF κ B – p105 (Nuclear factor NF- κ B p 105 subunit) ELISA Kit («Elabscience Biotechnology Inc. USA»).

гою напівавтоматичного імуноферментного аналізатора «Immunochem-2100» (США).

Від пацієнок отримано інформовану згоду на участь у дослідженні, яке проведено відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» (1964–2013 рр). Протоколи дослідження схвалені Комітетом з питань біоетики та деонтології ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України».

Статистичний аналіз даних виконували за допомогою пакета статистичних програм «Statistica» при використанні непараметричних методів для малих вибірок, дані представлено у вигляді Me [LQ; UQ], Me – медіана, [LQ; UQ] – верхній та нижній квартилі. Результати порівнювали між групами за допомогою критерію Манна–Уїтні. Розбіжності вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Коефіцієнт рангової кореляції визначали за методом Спірмена.

The measurement was performed using the Immunochem-2100 American semi-automatic immunoassay analyzer.

The patients gave an informed consent for participation in the study that was performed in accordance with the main bioethical norms of the World Medical Association Declaration of Helsinki «Ethical principles of medical research involving human subjects» (1964–2013). The research protocols were approved by the Bioethics and Deontology Committee of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine».

The statistical analysis of the data was performed using «Statistica» software package and nonparametric methods for small samples. The data are presented as Me [LQ; UQ]; Me is a median, [LQ; UQ] are upper and lower quartiles. The results were compared between groups using the Mann-Whitney U test. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

The rank correlation coefficient was assessed using the Spearman's method.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

У 42 хворих на ВНРГЗ, у 45 хворих на РГЗ та у 10 пацієнок з фіброаденомами до лікування було визначено рівень NF-kB-p105 та прозапальних цитокінів у сироватці крові. Дані наведені у таблиці 1.

The level of NF-kB-p105 and pro-inflammatory cytokines was measured in the blood serum of 42 patients with SEBC, 45 patients with BC, and 10 patients with fibroadenomas prior to treatment. The data are given in Table 1.

Таблиця 1. Рівень NF-kB – p105 у сироватці крові хворих на ВНРГЗ, РГЗ залежно від вмісту прозапальних цитокінів
Table 1. The level of NF-kB-p105 in the blood serum of patients with SEBC, BC depending on the content of the pro-inflammatory cytokines

Показники Parameters	Група контролю Control group		Основна група Main group		Група порівняння Comparison group
	Фіброаденома (n=10) Fibroadenoma (n=10) Me (2LQ, UQ)	n	ВНРГЗ SEBC Me (L2Q, UQ)	n	
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	1,82 (0,02–4,30)	14	19,80* ^Δ (14,70–24,30)	15	13,20* (11,90–14,60)
NF-kB, нг/мл NF-kB, ng/mL	1,50 (0,05–5,30)		7,90* ^Δ (0,80–16,80)		2,51 (0,04–6,39)
IL-8, пг/мл IL-8, pg/mL	4,70 (2,40–5,80)	14	148,60* ^Δ (84,80–211,4)	15	58,20* (36,20–82,7)
NF-kB, нг/мл NF-kB, ng/mL	–		17,50* ^Δ (16,80–17,50)		3,09 (0,04–8,39)
TNFα, пг/мл TNFα, pg/mL	2,80 (1,60–3,20)	14	15,60* ^Δ (10,20–18,20)	15	9,10* (7,10–12,3)
NF-kB, нг/мл NF-kB, ng/mL	–		8,30* ^Δ (0,80–17,50)		3,58 (0,04–11,8)

Примітки:

*Значущість відмінностей між показниками контрольної та групами ВНРГЗ, РГЗ (критерій Манна–Уїтні, $p < 0,05$).

^ΔЗначущість відмінностей між показниками груп ВНРГЗ та РГЗ (критерій Манна–Уїтні).

Notes:

*Significance of differences between the parameters of the control group and SEBC, BC groups (Mann–Whitney U test, $p < 0.05$).

^ΔSignificance of differences between the parameters of SEBC and BC groups (Mann–Whitney U test).

В основній групі хворих та в групі порівняння у сироватці крові знайдена кількість NF-kB, IL-6, IL-8, TNFα, які можливо виміряти.

Аналіз рівнів прозапальних цитокінів у сироватці крові у хворих на ВНРГЗ показав збільшення рівнів IL-6, IL-8, TNFα у 10,9 рази, у 31,6, у 5,6 відповідно,

The measurable amount of NF-kB, IL-6, IL-8, TNFα was found in the blood serum of patients of the main group and the comparison group.

The analysis of levels of pro-inflammatory cytokines in patients with SEBC showed an increase in IL-6, IL-8, TNFα levels by 10.9, 31.6, and 5.6 times, respectively,

порівнянню з показниками осіб з фіброаденомами. При РГЗ також спостерігається підвищення рівня прозапальних цитокінів IL-6, IL-8, TNF α у 7,2 рази, у 12,4, у 3,2 рази відповідно, у зіставленні із групою порівняння, але підвищення рівнів цитокінів більше при ВНРГЗ, ніж при РГЗ. Визначено, що при ВНРГЗ рівень IL-6, IL-8, TNF α збільшується у 1,4 рази, 2,5 рази, 2,3 рази, відповідно, порівняно з показниками при РГЗ. Найбільшим був рівень цитокіну IL-8.

Для оцінки взаємозв'язку NF-kB з вмістом цитокінів у сироватці крові хворі на ВНРГЗ та РГЗ були розподілені по групам залежно від різних цитокінів. В кожній з них визначали рівень NF-kB. Як видно з таблиці, сумарний рівень NF-kB (в усіх групах) збільшувався в 11,7 рази при ВНРГЗ, а при РГЗ у 2,4 рази, порівняно із особами з фіброаденомами. Рівень NF-kB у хворих на ВНРГЗ у групах з IL-6, TNF α був вище, ніж у групах при РГЗ у 3,2 рази та 1,7 рази відповідно. Виявлено, що найвищий рівень NF-kB у групі з цитокіном IL-8 при ВНРГЗ був вище у 5,7 рази, ніж при РГЗ.

У хворих на ВНРГЗ встановлено кореляції між NF-kB та цитокінами:

NF-kB та IL-8 ($r = 0,80$; $p < 0,05$)

NF-kB та IL-6 ($r = 0,60$; $p < 0,05$)

NF-kB та TNF α ($r = 0,60$; $p < 0,05$)

Отже, особливістю ВНРГЗ є збільшення вмісту NF-kB та IL-6, і TNF α , та значне підвищення рівня NF-kB та IL-8, порівняно як з показниками при РГЗ, так і з показниками осіб з фіброаденомами.

Відомо що IL-8 – найбільш активний індуктор запалення, рівень якого значно підвищений при ВНРГЗ, належить до СХС-хемокинів [9]. Не менш важлива властивість IL-8 у канцерогенезі [10]. Цей прозапальний цитокін посилює ангиогенез, відіграє важливу роль у виживаності ендотеліальних клітин та їх проліферації, інгібує апоптоз, посилює експресію антиапоптичних генів, бере участь у формуванні резистентності до хіміопроменевої терапії, метастазування.

Мультифункціональний інтерлейкін-6 є найбільш вивченим пропухлинним цитокіном [11]. За даними літератури підвищення рівня IL-6 за умов зляклого процесу свідчить про несприятливий перебіг захворювання [12]. Водночас відомо, що IL-6 належить до інтерлейкінів, які посилюють запалення, що є сприятливим фоном в онкогенезі.

Прозапальний цитокін TNF α , рівень якого підвищений, є промотором запалення та ангиогенезу, що стимулює пухлину [13].

Критичною в асоційованому із запаленням канцерогенезі є функція NF-kB. Відомо що транскрипційний фактор NF-kB може відігравати суттєву роль при хронічному запаленні [14]. NF-kB може бути залучений до зв'язку з запаленням та канцерогенезом, встановлені зв'язки між NF-kB та прозапальними цитокінами [15]. Отже, імуноферментний аналіз вмісту NF-kB та прозапальних цитокінів у сироватці крові у хворих на ВНРГЗ показав, що спостерігається значне підвищення та взаємозв'язок цих факторів, що зумовлює агресивність ВНРГЗ, патогенез якого пов'язаний з канцерогенезом і розвитком запальних процесів та є ознакою несприятливого перебігу захворювання. Це узгоджується із даними літератури щодо результатів про здатність як пухлинних клітин, так і клітин, які охоплені запальним процесом,

compared to the parameters of individuals with fibroadenomas. In BC, there was also an increase in the levels of pro-inflammatory cytokines IL-6, IL-8, TNF α by 7.2, 12.4, and 3.2 times, respectively, compared to the comparison group, but the increase in the level of cytokines was higher in SEBC than in BC. It was found that the levels of IL-6, IL-8, TNF α increased by 1.4, 2.5, and 2.3 times, respectively, in SEBC, compared to the parameters in BC. The level of cytokine IL-8 was the highest.

To assess association of NF-kB and the content of cytokines in the blood serum, patients with SEBC and BC were divided into groups according to different cytokines. The level of NF-kB was measured in each of the groups. As can be seen from Table 1, the total level of NF-kB (in all groups) increased by 11.7 times in SEBC and by 2.4 times in BC, compared to patients with fibroadenomas. The level of NF-kB in patients with SEBC in groups with IL-6, TNF α was higher than in groups with BC by 3.2 and 1.7 times, respectively. It was found that the highest level of NF-kB was in the group with cytokine IL-8. In SEBC, it was higher by 5.7 times than in BC.

In patients with SEBC, correlations between NF-kB and cytokines were established:

NF-kB and IL-8 ($r = 0,80$; $p < 0,05$)

NF-kB and IL-6 ($r = 0,60$; $p < 0,05$)

NF-kB and TNF α ($r = 0,60$; $p < 0,05$)

Thus, one feature of SEBC is the increase in the content of NF-kB, IL-6, and TNF α , and also a significant increase in the level of NF-kB and IL-8, compared to the parameters in BC as well as in patients with fibroadenomas.

It is known that IL-8 is a CXC chemokine receptor and the most active inducer of inflammation, the level of which significantly increases in SEBC [9]. The role of IL-8 in carcinogenesis is no less important [10]. This anti-inflammatory cytokine contributes to angiogenesis, plays an important role in the survival of endothelial cells and their proliferation, inhibits apoptosis, enhances expression of anti-apoptotic genes, participates in development of resistance to chemoradiation therapy, metastasis.

The multifunctional interleukin-6 is the most studied pro-tumor cytokine [11]. According to the literature data, an increase in the level of IL-6 in a malignant process indicates an unfavorable course of the disease [12]. At the same time, it is known that IL-6 is an interleukin that enhances inflammation, which is a favorable factor for oncogenesis.

The increased level of anti-inflammatory cytokine TNF α is a promoter of inflammation and angiogenesis, which stimulates the tumor [13].

The function of NF-kB in inflammation-associated carcinogenesis is critical. It is known that the transcription factor NF-kB may play a pivotal role in chronic inflammation [14]. NF-kB may be involved in the association with inflammation and carcinogenesis, as well as with pro-inflammatory cytokines [15]. Thus, the ELISA assay of the content of NF-kB and pro-inflammatory cytokines in the blood serum of patients with SEBC showed a significant increase and interconnection of these factors, which contributed to the aggressiveness of SEBC, the pathogenesis of which was associated with carcinogenesis and development of inflammatory processes, and it was also a sign of an unfavorable course of the disease. It correlates with literature data on

продуктувати NF-κB та цитокіни, які погіршують прогноз перебігу захворювання [16].

З огляду на викладене можна зробити висновки, що при ВНРГЗ доцільно визначати рівні NF-κB та прозапальних цитокінів для характеристики агресивності пухлинного процесу та вибору тактики лікування, направленої на пригнічення прозапальних ланцюгів онкогенезу.

ВИСНОВКИ

Виявлена активація транскрипційного фактора NF-κB-p105 та вірогідне підвищення рівнів прозапальних цитокінів (IL-6, IL-8, TNFα) в сироватці крові хворих на ВНРГЗ, порівняно з особами із фіброаденомами, свідчить про високий канцерогенний потенціал пухлини та наявність запального компонента.

Показано, що найвищий рівень NF-κB-p105 виявляється у групі хворих на ВНРГЗ з найвищим рівнем цитокінів IL-8.

Встановлено, що у хворих на ВНРГЗ рівень транскрипційного фактора та прозапальних цитокінів IL-6, IL-8, TNFα в сироватці крові вірогідно вище, ніж у хворих на РГЗ, що підтверджує високу агресивність цієї форми захворювання.

the ability of both tumor cells and cells with the inflammatory process to produce NF-κB and cytokines that worsen the prognosis for the course of the disease [16].

In view of the above-mentioned information, one may conclude that it is relevant to measure levels of NF-κB and pro-inflammatory cytokines to characterize aggressiveness of the tumor process and select the proper treatment aimed at suppressing pro-inflammatory chains of oncogenesis.

CONCLUSIONS

It was found that there was activation of the transcription factor NF-κB-p105 and a significant increase in the levels of pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-8, TNFα) in the blood serum of patients with SEBC, compared to patients with fibroadenomas, which indicates high carcinogenic potential of the tumor and the presence of the inflammatory component.

It was demonstrated that the highest level of NF-κB-p105 was detected in the group of patients with SEBC with the highest level of cytokines IL-8.

It was also found that in patients with SEBC, the level of the transcription factor and pro-inflammatory cytokines IL-6, IL-8, TNFα in the blood serum was significantly higher than in patients with BC, thereby confirming severe aggressiveness of this form of the disease.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Zupunski L., Yaumenenka A., Ryzhov A. et al. Breast cancer incidence in the regions of Belarus and Ukraine most contaminated by the Chernobyl accident: 1978 to 2016. *International journal of cancer*. 2021. Vol. 148(8). P. 1839–1849. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.33346>
- Horváth A., Rédling M. Breast cancer-related lymphedema and treatment. *AKJournals*. 2022. Vol. 163(23). P. 902–910. DOI: <https://doi.org/10.1556/650.2022.32468>
- Bahiraee A., Ebrahimi R., Halabian R., Aghabozorgi A.S., Amani J. The role of inflammation and its related microRNAs in breast cancer: A narrative review. *Journal of cellular physiology*. 2019. Vol. 234(11). P. 19480–19493. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.28742>
- Gaptulbarova K.A., Tsyganov M.M., Pevzner A.M., Ibragimova M.K., Litviakov N.V. NF-κB as a potential prognostic marker and a candidate for targeted therapy of cancer. *Experimental oncology*. 2020. Vol. 42(4). P. 263–269. DOI: <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-4.15414>
- Malla R.R., Kiran P. Tumor microenvironment pathways: Cross regulation in breast cancer metastasis. *Genes & diseases*. 2020. Vol. 9(2). P. 310–324. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.11.015>
- Wang M., Chen S., He X., Yuan Y., Wei X. Targeting inflammation as cancer therapy. *Journal of hematology & oncology*. 2024. Vol. 17(1). 13 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01528-7>
- Zhang W., Borcharding N., Kolb R. IL-1 Signaling in Tumor Micro-environment. *Advances in experimental medicine and biology*. 2020. Vol. 1240. P. 1–23. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-38315-2_1
- Gadi V., Shetty S.R. Potential of Anti-inflammatory Molecules in the Chemoprevention of Breast Cancer. *Recent advances in inflammation & allergy drug discovery*. 2022. Vol. 16(2). P. 60–76. DOI: <https://doi.org/10.2174/2772270816666220829090716>
- Han Z.J., Li Y.B., Yang L.X., Cheng H.J., Liu X., Chen H. Roles of the CXCL8-CXCR1/2 Axis in the Tumor Microenvironment and Immunotherapy. *Molecules*. 2021. Vol. 27(1). 137 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27010137>
- Fousek K., Horn L.A., Palena C. Interleukin-8: A chemokine at the intersection of cancer plasticity, angiogenesis, and immune suppression. *Pharmacology & therapeutics*. 2021. Vol. 219. 107692 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107692>
- Kaur S., Bansal Y., Kumar R., Bansal G. A panoramic review of IL-6: Structure, pathophysiological roles and inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2020. Vol. 28(5). 115327 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115327>
- Choy E.H., De Benedetti F., Takeuchi T., Hashizume M., John M.R., Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nature reviews. Rheumatology*. 2020. Vol. 16(6). P. 335–345. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0419-z>

REFERENCES

- Zupunski L., Yaumenenka A., Ryzhov A. et al. Breast cancer incidence in the regions of Belarus and Ukraine most contaminated by the Chernobyl accident: 1978 to 2016. *International journal of cancer*. 2021;148(8):1839–49. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.33346>
- Horváth A., Rédling M. Breast cancer-related lymphedema and treatment. *AKJournals*. 2022;163(23):902–10. DOI: <https://doi.org/10.1556/650.2022.32468>
- Bahiraee A., Ebrahimi R., Halabian R., Aghabozorgi AS, Amani J. The role of inflammation and its related microRNAs in breast cancer: A narrative review. *Journal of cellular physiology*. 2019;234(11):19480–93. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.28742>
- Gaptulbarova KA, Tsyganov MM, Pevzner AM, Ibragimova MK, Litviakov NV. NF-κB as a potential prognostic marker and a candidate for targeted therapy of cancer. *Experimental oncology*. 2020;42(4):263–9. DOI: <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-4.15414>
- Malla RR, Kiran P. Tumor microenvironment pathways: Cross regulation in breast cancer metastasis. *Genes & diseases*. 2020;9(2):310–24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.11.015>
- Wang M, Chen S, He X, Yuan Y, Wei X. Targeting inflammation as cancer therapy. *Journal of hematology & oncology*. 2024;17(1):13. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01528-7>
- Zhang W, Borcharding N, Kolb R. IL-1 Signaling in Tumor Micro-environment. *Advances in experimental medicine and biology*. 2020;1240:1–23. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-38315-2_1
- Gadi V, Shetty SR. Potential of Anti-inflammatory Molecules in the Chemoprevention of Breast Cancer. *Recent advances in inflammation & allergy drug discovery*. 2022;16(2):60–76. DOI: <https://doi.org/10.2174/2772270816666220829090716>
- Han ZJ, Li YB, Yang LX, Cheng HJ, Liu X, Chen H. Roles of the CXCL8-CXCR1/2 Axis in the Tumor Microenvironment and Immunotherapy. *Molecules*. 2021;27(1):137. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27010137>
- Fousek K, Horn LA, Palena C. Interleukin-8: A chemokine at the intersection of cancer plasticity, angiogenesis, and immune suppression. *Pharmacology & therapeutics*. 2021;219:107692. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107692>
- Kaur S, Bansal Y, Kumar R, Bansal G. A panoramic review of IL-6: Structure, pathophysiological roles and inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2020;28(5):115327. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115327>
- Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nature reviews. Rheumatology*. 2020;16(6):335–45. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0419-z>

13. Cruceriu D., Baldasici O., Balacescu O., Berindan-Neagoe I. The dual role of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in breast cancer: molecular insights and therapeutic approaches. *Cellular oncology*. 2020. Vol. 43(1). P. 1–18. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13402-019-00489-1>
14. Doostmohammadi A., Jooya H., Ghorbanian K., Gohari S., Dadashpour M. Potentials and future perspectives of multi-target drugs in cancer treatment: the next generation anti-cancer agents. *Cell communication and signaling*. 2024. Vol. 22(1). 228 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01607-9>
15. Zinatizadeh M.R., Schock B., Chalbatani G.M., Zarandi P.K., Jalali S.A., Miri S.R. The Nuclear Factor Kappa B (NF- κ B) signaling in cancer development and immune diseases. *Genes & diseases*. 2020. Vol. 8(3). P. 287–297. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.06.005>
16. Zhao H., Wu L., Yan G et al. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. *Signal transduction and targeted therapy*. 2021. Vol. 6(1). 263 p. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00658-5>
13. Cruceriu D, Baldasici O, Balacescu O, Berindan-Neagoe I. The dual role of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in breast cancer: molecular insights and therapeutic approaches. *Cellular oncology*. 2020;43(1):1–18. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13402-019-00489-1>
14. Doostmohammadi A, Jooya H, Ghorbanian K, Gohari S, Dadashpour M. Potentials and future perspectives of multi-target drugs in cancer treatment: the next generation anti-cancer agents. *Cell communication and signaling*. 2024;22(1):228. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01607-9>
15. Zinatizadeh MR, Schock B, Chalbatani GM, Zarandi PK, Jalali SA, Miri SR. The Nuclear Factor Kappa B (NF- κ B) signaling in cancer development and immune diseases. *Genes & diseases*. 2020;8(3):287–297. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.06.005>
16. Zhao H, Wu L, Yan G et al. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. *Signal transduction and targeted therapy*. 2021;6(1):263. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00658-5>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Перспективи подальших досліджень включають вивчення молекулярних механізмів, які забезпечують зв'язок між активацією NF- κ B та підвищенням рівнів прозапальних цитокінів у пацієнтів з вторинно-набряковим раком грудної залози. Оскільки встановлено, що ці фактори сприяють агресивності пухлинного процесу, подальші дослідження можуть бути спрямовані на розробку терапевтичних стратегій для пригнічення активності NF- κ B та відповідних цитокінів для покращення прогнозу та ефективності лікування. Також варто зосередитися на пошуку нових біомаркерів для ранньої діагностики та прогнозування перебігу захворювання, що може сприяти більш точному вибору індивідуальних терапевтичних підходів. Інший важливий напрямок – дослідження ролі NF- κ B та прозапальних цитокінів у формуванні резистентності до хіміопроменевої терапії, що може відкрити нові можливості для підвищення чутливості пухлин до лікування.

The prospects for further research include the study of molecular mechanisms that ensure the connection between NF- κ B activation and increased levels of pro-inflammatory cytokines in patients with secondary edema breast cancer. Since it has been established that these factors contribute to the aggressiveness of the tumor process, further research may be aimed at developing therapeutic strategies focused on inhibiting the activity of NF- κ B and the corresponding cytokines to improve prognosis and treatment efficacy.

It is also worth focusing on the search for new biomarkers for early diagnosis and disease course prediction, which may contribute to a more accurate selection of individualized therapeutic approaches. Another important direction is the study of the role of NF- κ B and pro-inflammatory cytokines in the formation of resistance to chemoradiotherapy, which may open new opportunities for enhancing tumor sensitivity to treatment.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

The authors declare no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Financed by the state budget of Ukraine

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Білий Олександр Миколайович – кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; старший науковий співробітник, лікар-онкохірург відділення онкологічної хірургії Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: abely@ukr.net
моб.: +38 (067) 280-73-89

Внесок автора: обстеження та лікування хворих, написання тексту статті.

Мітряєва Наталія Андріївна – доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, завідувачка лабораторії радіаційної онкології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: radoncol_lab@ukr.net
моб.: +38 (066) 558-43-92

Внесок автора: аналіз отриманих результатів, корегування тексту статті.

Bilyy Oleksandr Mykolaiovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Oncology, Radiology and Radiation Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; Surgical Oncologist, Senior Researcher of the Department of Oncosurgery of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82 Hryhoriiia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: abely@ukr.net
tel.: +38 (067) 280-73-89

Author's contribution: examination and treatment of patients, writing the article.

Mitriayeva Nataliia Andriivna – Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher, Head of the Laboratory of Radiation Oncology of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82 Hryhoriiia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: radoncol_lab@ukr.net
tel.: +38 (066) 558-43-92

Author's contribution: analysis of the received results, correction of the text of article.

Красносельський Микола Вілєнович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; директор Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, Харків, Україна, 61024;

e-mail: medrad20@ukr.net
моб.: +38(050) 300-56-97

Внесок автора: обґрунтування мети та завдань дослідження, аналіз отриманих результатів, коректування виконаної роботи.

Гребіник Лідія Володимирівна – науковий співробітник лабораторії радіаційної онкології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: radoncol_lab@ukr.net
моб.: +38 (050) 934-05-94

Внесок автора: статистична обробка даних з оцінкою отриманих результатів, виконання дослідження.

Krasnoselskyi Mykola Villenovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Oncology, Radiology and Radiation Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of Ministry of Education and Science of Ukraine; Director of the State Organization «Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: medrad20@ukr.net
tel.: +38(050) 300-56-97

Author's contribution: interpretation of the purpose and goals of the study, analysis of obtained results, correction of the work.

Grebinyk Lidiia Volodymyrivna – Researcher of Laboratory of Radiation Oncology of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: radoncol_lab@ukr.net
tel.: +38 (050) 934-05-94

Author's contribution: statistical data processing with evaluation of the obtained results, conducting research.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
25.04.2024

Отримано після рецензування
Received after review
21.05.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
11.06.2024

Опубліковано
Published
18.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.143-163>
УДК: 615.84:616-006



Аналіз якості життя пацієнтів з гліобластомою після ад'ювантної променевої терапії

Главацький О.Я.¹, <https://orcid.org/0000-0003-0889-9762>, e-mail: oleksandr.glavatskyi@gmail.com
Грязов А.Б.¹, <https://orcid.org/0000-0003-1785-6705>, e-mail: grandoc61@gmail.com
Чувашова О.Ю.¹, <https://orcid.org/0000-0001-6767-4665>, e-mail: cho72@ukr.net
Кручок І.В.¹, <https://orcid.org/0000-0002-6418-4430>, e-mail: kruchokirina86@gmail.com
Хмельницький Г.В.¹, <https://orcid.org/0000-0002-9854-3681>, e-mail: kh31_g@hotmail.com
Старенький В.П.², <https://orcid.org/0000-0002-6600-3381>, e-mail: starenkiy.victor@gmail.com
Стулей В.А.³, <https://orcid.org/0000-0001-7552-7024>, e-mail: stuley@gmail.com
Земскова О.В.¹, <https://orcid.org/0000-0001-9462-8330>, e-mail: oxzemskova@gmail.com

¹Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

²Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

³Інститут прикладного системного аналізу Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» Міністерства освіти і науки України, Київ, Україна

The analysis of quality of life of patients with glioblastoma after adjuvant radiation therapy

Glavatskyi O.Ya.¹, <https://orcid.org/0000-0003-0889-9762>, e-mail: oleksandr.glavatskyi@gmail.com
Gryazov A.B.¹, <https://orcid.org/0000-0003-1785-6705>, e-mail: grandoc61@gmail.com
Chuvashova O.Yu.¹, <https://orcid.org/0000-0001-6767-4665>, e-mail: cho72@ukr.net
Kruchok I.V.¹, <https://orcid.org/0000-0002-6418-4430>, e-mail: kruchokirina86@gmail.com
Khmelnyskyi H.V.¹, <https://orcid.org/0000-0002-9854-3681>, e-mail: kh31_g@hotmail.com
Starenkiy V.P.², <https://orcid.org/0000-0002-6600-3381>, e-mail: starenkiy.victor@gmail.com
Stuley V.A.³, <https://orcid.org/0000-0001-7552-7024>, e-mail: stuley@gmail.com
Zemskova O.V.¹, <https://orcid.org/0000-0001-9462-8330>, e-mail: oxzemskova@gmail.com

¹State Institution «Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

³Educational and Research Institute for Applied System Analysis of the National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute» of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Ключові слова:

променева терапія, якість життя, гліобластома.

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Оптимізація підходів до лікування пацієнтів з гліобластомою (ГБ) є актуальним завданням, в тому числі, за рахунок більш широкого впровадження режимів гіпофракційної променевої терапії (ГПТ). Водночас подовження виживаності без збереження якості життя (ЯЖ) пацієнта не може вважатись успішним лікуванням.

Мета роботи – проаналізувати ЯЖ хворих на ГБ після ад'ювантного променевого лікування в групах стандартного та гіпофракційного режимів опромінення.

Матеріали та методи. Сто п'ятдесят дев'ять пацієнтів з верифікованою ГБ після хірургічного лікування в Державній установі «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України» в період з 2014 року по 2020 рік були розподілені на дві групи відповідно до застосованого режиму ПТ: група СПТ (n = 49) – стандартний режим (сумарна вогнищева доза (СВД) 60,0 Гр, підведена за 30 фракцій); група ГПТ (n = 110) – гіпофракційний режим (СВД 52,5 Гр, підведена за 15 фракцій). Опитування щодо ЯЖ в трьох точках спостереження через 3, 6 та 12 міс. після ПТ проводилось за шкалою глобального статусу здоров'я (ГСЗ), доменами безсоння і втоми опитувальника

Для кореспонденції:

Земскова Оксана Володимирівна
Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України», відділ ад'ювантних методів лікування при пухлинах центральної нервової системи, відділення радіо-нейрохірургії;
вул. Платона Майбороди, буд. 32, м. Київ, Україна, 04050;
e-mail: oxzemska@gmail.com

© *Главацький О.Я., Грязов А.Б., Чувашова О.Ю., Кручок І.В., Хмельницький Г.В., Старенький В.П., Стулей В.А., Земскова О.В., 2024*

Європейської організації з вивчення та лікування раку (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core-30 (QLQ-C30 version 3.0). Статистичний аналіз проводився як в межах однієї групи (СПТ і ГПТ окремо; внутрішньогруповий аналіз), так і між групами СПТ і ГПТ, як порівняння незалежних груп з різними кількостями спостережень окремо для кожного терміну спостереження (міжгруповий аналіз). **Результати та їх обговорення.** При внутрішньогруповому аналізі за критерієм Фрідмана відхилено гіпотезу H_0 про відсутність статистично значущої різниці щодо результатів трьох послідовних опитувань за шкалою ГСЗ, доменами втоми та безсоння як в групі СПТ ($p = 0,00003$; $p = 0,00002$; $p = 0,00002$ відповідно), так і в групі ГПТ ($p = 0,00000$; $p = 0,00001$; $p = 0,00001$ відповідно). При попарному порівнянні результатів другого і першого опитувань (6 проти 3 міс.) за тестом Вілкоксона в групі СПТ зафіксовано статистично значуще зниження ЯЖ за безсонням ($p = 0,000733$); у групі ГПТ – за втомою ($p = 0,016813$). Гіпотеза H_0 при порівнянні результатів третього та другого опитування (12 проти 6 міс.) для всіх досліджених параметрів ЯЖ (ГСЗ, безсоння і втома) як в групі СПТ, так і в групі ГПТ відхилено ($p \leq 0,017$ з корекцією Бонферроні). При порівнянні результатів третього та першого опитування (12 проти 3 міс.) у групі ГПТ зафіксовано статистично значуще зниження ЯЖ за всіма досліджуваними параметрами ЯЖ: шкала ГСЗ ($p = 0,000078$); втома ($p = 0,000294$); безсоння ($p = 0,000318$). При порівнянні результатів опитування в цих точках у групі СПТ зареєстровано статистично значуще зниження ЯЖ за шкалою ГСЗ ($p = 0,004650$) та втомою ($p = 0,017938$), з рівнем статистичної значущості, що наближається до встановленого в роботі критичного значення, враховуючи поправку Бонферроні. Міжгруповий аналіз за U-тестом Манна–Уїтні продемонстрував статистично значущу перевагу ГПТ над СПТ за всіма досліджуваними показниками ЯЖ у трьох послідовних точках опитування ($p < 0,05$). Для уточнення наявності переваги в ЯЖ групи ГПТ застосовано ρ -тест, який підтвердив, що пацієнти групи ГПТ домінують за проаналізованими показниками ЯЖ над групою СПТ на всьому періоді спостереження.

Висновки. Аналіз ЯЖ за результатами трьох послідовних опитувань через 3, 6 та 12 міс. після ПТ за шкалою ГСЗ, доменами втоми та безсоння опитувальника EORTC QLQ-C30 продемонстрував зниження ЯЖ пацієнтів як в групі стандартного режиму опромінення, так і в групі гіпофракційного режиму опромінення. Водночас зареєстровано статистично значущу перевагу групи ГПТ над групою СПТ за всіма досліджуваними параметрами ЯЖ при порівнянні результатів трьох послідовних опитувань. Запропонований режим ГПТ для пацієнтів із вперше діагностованою ГБ може розглядатись як прийнятна альтернатива СПТ в розрізі впливу на ЯЖ.

Для цитування:

Главацький О.Я., Грязов А.Б., Чувашова О.Ю., Кручок І.В., Хмельницький Г.В., Старенький В.П., Стулей В.А., Земскова О.В. Аналіз якості життя пацієнтів з гліобластою після ад'ювантної променевої терапії. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2024. Т. 32. № 2. С. 143–163. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.143-163>

Key words:

irradiation, quality of life, glioblastoma.

For correspondence:

Zemskova Oksana Volodymyrivna
State Institution «Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Department of Adjuvant Treatment for CNS tumors, Department of Radioneurosurgery;
32 Platona Mayborody Str., Kyiv, Ukraine, 04050;
e-mail: oxzemska@gmail.com

© *Glavatskyi O. Ya., Gryazov A. B., Chuvashova O. Yu., Kruchok I. V., Khmelnytskyi H. V., Starenkyi V. P., Stuley V. A., Zemskova O. V., 2024*

ABSTRACT

Background. Optimizing approaches to the treatment of patients with glioblastoma (GB) is an urgent task partly owing to the wider implementation of hypofractionated radiation therapy (HRT) regimens. At the same time, increasing survival without maintaining the patient's quality of life (QoL) cannot be considered successful treatment.

Purpose – to analyze QoL of patients with GB after adjuvant radiation treatment in the groups of standard and hypofractionated radiation regimens.

Materials and methods. 159 patients with verified GB, who had undergone surgery in State Institution «Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» over the period from 2014 to 2020, were divided into two groups according to the regimen of RT: SRT group ($n = 49$) – standard regimen (total dose 60.0 Gy in 30 fractions over 6 weeks); HRT group ($n = 110$) – hypofractionated regimen (total dose 52.5 Gy in 15 fractions over 3 weeks). The patients were surveyed about QoL three times during their follow-up (3, 6 and 12 months after RT) according to the Global Health Status Scale (GHSS), domains of insomnia and fatigue of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core-30 (QLQ-C30 version 3.0). Statistical analysis was performed separately for each group (SRT and HRT; intragroup analysis), as well as between SRT and HRT groups as comparison of independent groups with a different number of follow-up examinations for each period of the follow-up (intergroup analysis).

Results. The H_0 hypothesis about the absence of statistically significant difference between the results of three subsequent surveys according to the GHSS, domains of insomnia and fatigue in both SRT ($p = 0.00003$; $p = 0.00002$; $p = 0.00002$, respectively) and HRT ($p = 0.00000$; $p = 0.00001$; $p = 0.00001$, respectively) groups in the intragroup analysis according to the Friedman test was rejected. The pairwise comparison of the results of the second and the first survey (6 vs. 3 months) according to the

Wilcoxon test showed a statistically significant decrease in QoL in the domain of insomnia ($p = 0.000733$) in SRT group and in the domain of fatigue ($p = 0.016813$) in HRT group. When comparing the results of the third and the second survey (12 vs. 6 months), the H_0 hypothesis for all the studied parameters of QoL (GHS, insomnia, and fatigue) was rejected in both SRT and HRT groups ($p \leq 0.017$ with the Bonferroni correction). When comparing the results of the third and the first survey (12 vs. 3 months), a statistically significant decrease in QoL in all studied parameters of QoL was observed: GHSS ($p = 0.000078$); fatigue ($p = 0.000294$); insomnia ($p = 0.000318$). The comparison of the results of these surveys in SRT group showed a statistically significant decrease of QoL in GHSS ($p = 0.004650$) and fatigue ($p = 0.017938$), with the level of statistical significance getting closer to the set critical value considering the Bonferroni correction. The intergroup analysis according to the Mann-Whitney U test showed a statistically significant advantage of HRT over SRT in all studied parameters of QoL in three subsequent surveys ($p < 0.05$). The p -test confirmed these data: HRT group patients had better parameters of QoL than SRT group patients over the whole period of the follow-up.

Conclusions. The analysis of QoL according to the results of three subsequent surveys 3, 6, and 12 months after RT according to the GHSS, domains of insomnia and fatigue of the EORTC QLQ-C30 demonstrated a decrease in QoL of patients in both SRT and HRT groups. At the same time, a statistically significant advantage of HRT group over SRT group in all studied parameters of SRT was observed when the results of three subsequent surveys were compared. The proposed regimen of HRT for patients with primarily diagnosed GB may be considered an acceptable alternative to SRT in view of impact on QoL.

For citation:

Glavatskyi OYa, Gryazov AB, Chuvashova OYu, Kruchok IV, Khmelnytskyi HV, Starenkyi VP, Stuley VA, Zemskova OV. The analysis of quality of life of patients with glioblastoma after adjuvant radiation therapy. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2024;32(2):143–163. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.143-163>

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України» «Дослідити ефективність ад'ювантних імунотерапевтичних та радіотерапевтичних технологій в комплексному лікуванні злоякісних гліальних пухлин головного мозку», номер державної реєстрації № 0119U03900, прикладна, термін виконання 2020–2022 рр., керівник теми – доктор медичних наук, професор О.Я. Главацький.

Relationship with academic programs, plans and themes

The work was performed as a part of the planned research project of State Institution «Romodanov Neurosurgery Institute National Academy of Medical Sciences of Ukraine» «Investigation of the effectiveness of adjuvant immunotherapeutic and radiotherapeutic technologies in the complex treatment of malignant glial brain tumors», state registration number No. 0119U03900, applied, implementation term 2020–2022, led by Doctor of Medical Sciences, Professor O.Ya. Glavatskyi.

ВСТУП

Гліобластома (ГБ) – це первинна злоякісна пухлина головного мозку, що належить до найбільш агресивних видів онкологічних захворювань людини [1]. Більше 90% пацієнтів з ГБ помирає протягом п'яти років, при медіані загальної виживаності (ЗВ) 12–15 міс. [2]. Враховуючи вкрай песимістичний прогноз ГБ, пошук більш ефективних терапевтичних стратегій для цієї категорії пацієнтів залишається нагальною потребою. Водночас, подовження виживаності без збереження якості життя (ЯЖ) пацієнта не може вважатись успішним лікуванням [3]. Променева терапія (ПТ) належить до основних методів лікування пацієнтів з ГБ, що продемонструвала позитивний вплив на виживаність в багаточисленних дослідженнях [4, 5].

Сучасні технології прецизійного, висококонформного підведення дози, суттєво мінімізуючи променево токсичність, надають можливість оптимізувати стандартні режими ПТ. В свою чергу, це призводить до більш широкого використання скорочених за трива-

INTRODUCTION

Glioblastoma (GB) is a primary malignant brain tumor that belongs to the most aggressive types of human cancers [1]. More than 90% of patients with GB die within 5 years, with a median overall survival (OS) of 12–15 months [2]. Taking into consideration an extremely poor prognosis for GB, searching for more effective therapeutic strategies for patients with this disease remains an urgent need. At the same time, increasing survival without maintaining the patient's quality of life (QoL) cannot be considered successful treatment [3]. Radiation therapy (RT) is one of the main treatment methods for patients with GB that has demonstrated positive impact on survival in numerous studies [4, 5].

Modern techniques of high-precision and high-conformal dose delivery allow standard regimens of RT to be optimized by significantly minimizing radiation toxicity. Consequently, it leads to a wider use of shortened RT courses, in particular, hypofractionated RT (HRT) in patients with brain malignancies [6–8]. Today HRT is considered a possible alternative to standard regimens

лістю курсів ПТ, в тому числі гіпофракційної ПТ (ГПТ) у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями головного мозку [6–8]. Сьогодні ГПТ розглядається як можлива альтернатива стандартним схемам променевого лікування за умови зіставлюваності онкологічних результатів, ЯЖ та променевої токсичності [9–11]. Актуальні дослідження приділяють значну увагу аналізу результатів ГПТ у пацієнтів з ГБ, перш за все щодо впливу на виживаність [12–14]. Проте, дослідження, присвячені аналізу ЯЖ у розрізі гіпофракційного опромінення нейроонкологічних пацієнтів, все ще залишаються предметом обмеженої кількості публікацій. Саме цьому питанню присвячена наша робота, яка демонструє результати аналізу ЯЖ після застосування СПТ та ГПТ у пацієнтів із вперше діагностованою ГБ.

Мета роботи – проаналізувати ЯЖ хвороих на ГБ після ад'ювантного променевого лікування в групах стандартного та гіпофракційного режимів опромінення.

of RT under the condition of comparability of oncological results, QoL, and radiation toxicity [9–11]. Recent studies are strongly focused on the analysis of the results of HRT in patients with GB primarily in regard to its impact on survival [12–14]. However, there is still a limited number of publications that deal with analysis of QoL in view of HRT of neuro-oncology patients. Our study is concerned particularly with this issue and describes the results of the analysis of QoL after SRT and HRT in patients with primarily diagnosed GB.

Objective – to analyze QoL of patients with GB after adjuvant radiation treatment in the groups of standard and hypofractionated radiation regimens.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

У проспективне одноцентрове дослідження було включено 159 (100%) пацієнтів з патогістологічно верифікованою після хірургічної резекції чи стереотаксичної біопсії (СТБ) гліобластомою, які отримали ад'ювантне променеве лікування в Державній установі «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України» в період з 2014 року по 2020 рік. Загальна когорта була розподілена на дві групи, які були сформовані відповідно від застосованого режиму ПТ: група СПТ – 49 (30,8%) пацієнтів, опромінених за стандартним режимом (сумарна вогнищева доза (СВД) 60,0 Гр, підведена за 30 фракцій, 5 днів на тиждень, разова вогнищева доза (РВД) 2,0 Гр, протягом 6 тижнів); група ГПТ – 110 (69,2%) пацієнтів, опромінених за гіпофракційним режимом (СВД 52,5 Гр, підведена за 15 фракцій; 5 днів на тиждень, РВД 3,5 Гр, протягом 3 тижнів). Опромінення проводилось на лінійному прискорювачі «Trilogy» (США) (6 MeV), з використанням опромінення з модулюванням інтенсивності (IMRT).

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- чоловіки та жінки віком ≥ 18 років;
- патоморфологічно підтверджений діагноз ГБ (дифузної гліоми 4 ступеня злоякісності відповідно до класифікації за WHO);

- пацієнти з ГБ, які отримали курс ад'ювантного променевого лікування за стандартним (СВД 60,0 Гр, підведена за 30 фракцій протягом 6 тижнів) чи гіпофракційним (СВД 52,5 Гр, підведена за 15 фракцій протягом 3 тижнів) режимами;

- очікувана тривалість життя > 3 міс;

- усвідомлена та добровільна поінформована письмова згода на лікування, бажання та здатність дотримуватись процедур дослідження й подальшого спостереження.

Критерії виключення пацієнтів з дослідження:

- вік молодше 18 років;

- відсутність патоморфологічної верифікації діагнозу ГБ (дифузної гліоми 4 ступеня злоякісності відповідно до класифікації за WHO);

- пацієнти з ГБ, які не отримали ад'ювантної ПТ, або які були опромінені за допомогою будь-якого іншого режиму опромінення, окрім СПТ (СВД 60,0 Гр,

159 (100%) patients with pathohistologically verified GB after surgical resection or stereotactic biopsy (STB) were included in our prospective single-center study. All of them received adjuvant radiation treatment in State Institution «Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» over the period from 2014 to 2020. The cohort was divided into two groups according to the regimen of RT: SRT group – 49 (30.8%) patients who were treated according to standard regimen (total dose 60.0 Gy in 30 fractions over 6 weeks, dose per fraction 2.0 Gy); HRT group – 110 (69.2%) patients who were treated according to hypofractionated regimen (total dose 52.5 Gy in 15 fractions over 3 weeks, dose per fraction 3.5 Gy). RT was performed on Trilogy LINAC (6 MeV) using intensity-modulated radiation therapy (IMRT).

Patient inclusion criteria for the study were:

- men and women ≥ 18 years;

- pathomorphologically confirmed diagnosis of GB (WHO grade 4 diffuse glioma);

- patients with GB who received a course of adjuvant radiation treatment according to the standard (total dose 60.0 Gy in 30 fractions over 6 weeks) or the hypofractionated (total dose 52.5 Gy in 15 fractions over 3 weeks) regimens;

- life expectancy > 3 months;

- informed voluntary written consent to receive treatment; willingness and ability to adhere to the procedures of the study and further follow-up.

Patient exclusion criteria for the study were:

- age less than 18 years;

- absence of pathomorphological verification of diagnosis of GB (WHO grade 4 diffuse glioma);

- patients with GB who did not receive adjuvant RT or who were treated with any other treatment regimen than SRT (total dose 60.0 Gy in 30 fractions over 6 weeks) or HRT (total dose 52.5 Gy in 15 fractions over 3 weeks);

- unwillingness to participate in the study, unsatisfactory compliance.

The total cohort of patients consisted of 86 (54.1%) men and 73 (45.9%) women. There were 24 (49.0%) men and 25 (51.0%) women in SRT group and 62 (56.4%) men and 48 (43.6%) women in HRT group. The median

підведена за 30 фракцій) чи ГПТ (СВД 52,5 Гр, підведена за 15 фракцій);

– небажання брати участь у дослідженні, незадовільний комплайенс.

Загальна вибірка пацієнтів складалась з 86 (54,1%) чоловіків та 73 (45,9%) жінок; у групі СПТ налічувалось 24 (49,0%) чоловіки та 25 (51,0%) жінок; в групі ГПТ – 62 (56,4%) чоловіки та 48 (43,6%) жінок. Медіана віку в загальній вибірці склала 54,0 (95% довірчий інтервал (ДІ) 46,0–63,0) років (інтервал 20–81); у групі СПТ – 54,0 (95% ДІ 44,0–63,0) років (інтервал 20–73); у групі ГПТ – 55,0 (95% ДІ 46,0–62,0) років (інтервал 27–81).

За об'ємом хірургічної резекції загальна вибірка, групи СПТ та ГПТ розподілились наступним чином: видалення пухлини по перифокальній зоні (тотальне видалення/«gross total resection») – 82 (51,6%), 23 (46,9%), 59 (53,6%) випадків; субтотальне видалення – 23 (14,5%), 11 (22,4%), 12 (10,2%) випадків; часткове видалення – 39 (24,5%), 10 (20,4%), 29 (26,4%); СТБ – 15 (9,4%), 5 (10,2%), 10 (9,1%) випадків відповідно.

У таблиці 1 подано основні клінічні характеристики когорти, що досліджується, із зазначенням розрахованого рівня статистичної значущості за результатами аналізу однорідності розподілу по групах за цими показниками.

age in the total cohort was 54.0 (95% confidence interval (CI) 46.0–63.0) years (interval 20–81); in SRT group – 54.0 (95% CI 44.0–63.0) years (interval 20–73); in HRT group – 55.0 (95% CI 46.0–62.0) years (interval 27–81).

According to extent of surgical resection, the total cohort, SRT and HRT groups were divided the following way: removal of the tumor along the perifocal zone (gross total resection) – 82 (51.6%), 23 (46.9%), 59 (53.6%) cases; subtotal resection – 23 (14.5%), 11 (22.4%), 12 (10.2%) cases; incomplete resection – 39 (24.5%), 10 (20.4%), 29 (26.4%) cases; STB – 15 (9.4%), 5 (10.2%), 10 (9.1%) cases, respectively.

Table 1 demonstrates the main clinical characteristics of the studied cohort, including the calculated level of statistical significance according to the results of the distribution homogeneity analysis in the groups according to these parameters.

Таблиця 1. Основні клінічні характеристики загальної вибірки та груп СПТ і ГПТ
Table 1. The main clinical characteristics of the total cohort, SRT and HRT groups

Показники Characteristics	Загальна вибірка Total cohort (n = 159)	Група СПТ SRT group (n = 49)	Група ГПТ HRT group (n = 110)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Групи / Groups	1	2	3			
Чоловіки / Men, кількість / number, (%)	86 (54,1)	24 (49,0)	62 (56,4)	0,53	0,71	0,38
Жінки / Women, кількість / number, (%)	73 (45,9)	25 (51,0)	48 (43,6)	0,53	0,71	0,38
Вік, роки / Age, years Медіана (нижній та верхній кuartиль) Median (lower and upper quartile) [мін – макс] / [min – max]	54,0 (46,0; 63,0) [20–81]	54,0 (44,0; 63,0) [20–73]	55,0 (46,0; 62,0) [27–81]	1,00	1,00	1,00
< 60 років / years, кількість / number, (%)	106 (66,7)	33 (67,3)	73 (66,4)	0,93	0,96	0,90
≥ 60 років / years, кількість / number, (%)	53 (33,3)	16 (32,7)	37 (33,6)	0,93	0,96	0,90
Об'єм хірургічної резекції первинної пухлини / Extent of surgical resection of the primary tumor						
Тотально / Total кількість / number, (%)	82 (51,6)	23 (46,9)	59 (53,6)	0,57	0,74	0,44
Субтотально / Subtotal кількість / number, (%)	23 (14,5)	11 (22,4)	12 (10,2)	0,19	0,39	0,06
Частково / Incomplete кількість / number, (%)	39 (24,5)	10 (20,4)	29 (26,4)	0,55	0,73	0,42
Стереотаксична біопсія / Stereotactic biopsy кількість / number, (%)	15 (9,4)	5 (10,2)	10 (9,1)	0,87	0,92	0,82
Функціональний статус за шкалою Карновського Functional status according to the Karnofsky Performance Scale бали / points Медіана / Median (нижній та верхній кuartиль) / (lower and upper quartile)	80,0 (70,0; 90,0)	80,0 (80,0; 90,0)	80,0 (70,0; 90,0)	1,00	1,00	1,00

Примітка:

Міжгрупова достовірність для кількісних показників розрахована за Kruskal–Wallis ANOVA & Median test, для відносних величин – за χ^2 Pearson test.

Note:

Intergroup confidence for quantitative values was calculated according to the Kruskal–Wallis ANOVA & Median test; for relative values – according to the Pearson's χ^2 test.

У 15 (9,4%) спостереженнях загальної вибірки (10 (6,3%) пацієнтів групи ГПТ і 5 (3,1%) пацієнтів групи СПТ) ад'ювантну ПТ проводили в монорежимі, без хіміотерапії (ХТ). Відповідно, комбіноване хіміо-променеве ад'ювантне лікування застосовувалося у переважної частини досліджуваної когорти – 144 (90,6%) пацієнти, з яких у більшій частині випадків застосовувалась алкілююча ХТ (темозолomid) – 125 (78,6%) пацієнтів, натомість ХТ препаратами нітрозосечовини (PCV) застосовувалась лише у 19 (12,0%) пацієнтів.

У групах СПТ і ГПТ темозоломід отримували 38 (77,6%) із 49 пацієнтів та 87 (79,1%) із 110 пацієнтів; PCV – 6 (12,3%) із 49 пацієнтів та 13 (11,8%) із 110 пацієнтів відповідно. У всіх пацієнтів ХТ проводилась за умови відсутності протипоказань.

Дизайн дослідження ЯЖ

Дослідження ЯЖ хворих на ГБ після ад'ювантної ПТ проводилось за допомогою опитувальника ЯЖ Європейської організації з вивчення та лікування раку (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core-30 (QLQ-C30 version 3.0) [15], інформативність якого була продемонстрована в багаточисленних дослідженнях [16–19].

Опитування пацієнтів щодо глобального статусу здоров'я (ГСЗ) та за доменами безсоння і втоми (бали симптомів) проводилось тричі послідовно при контрольних оглядах в післяпроменевому періоді, відповідно до плану спостереження через 3, 6 та 12 міс. після завершення ПТ (в подальшому перше, друге і третє опитування).

Усі шкали та одиничні показники оцінюються в балах від 0 до 100. Що більш високим є бал за шкалою ГСЗ, то більш високим є рівень ЯЖ. Навпаки, що більш високим є бал за шкалою симптомів, то більш високим є рівень клінічної симптоматики. Сумарні бали розраховані з «сирих» балів (raw scores) відповідно до настанов з підрахунку балів EORTC QLQ-C30.

Статистичний аналіз показників ЯЖ проводився як в межах однієї групи (окремо для СПТ і ГПТ) порівнянням результатів першого, другого і третього опитування (внутрішньогруповий аналіз), так і між групами СПТ і ГПТ, як порівняння незалежних груп з різними кількостями спостережень окремо для кожного терміну спостереження (груповий аналіз).

Для внутрішньогрупового статистичного аналізу застосовувався тест Фрідмана (Friedman test), який є непараметричним аналогом дисперсійного аналізу повторних вимірювань ANOVA. Здійснювалася також апостеріорна попарна перевірка відмінностей в трьох послідовних опитуваннях через 3, 6 і 12 міс. після ПТ за допомогою непараметричного тесту знакових рангів Вілкоксона (Wilcoxon signed-rank test) з поправкою Бонферроні (Bonferroni) критичного рівня статистичної значущості, який прийнятий в цій роботі.

Нульова гіпотеза H_0 , яка перевірялася критерієм Фрідмана, полягала у тому, що дані трьох послідовних опитувань є вибірками з однієї генеральної сукупності. Тобто H_0 гіпотеза полягає в тому, що наявні відмінності між трьома опитуваннями є суто випадковими.

У випадку відхилення нульової гіпотези за критерієм Фрідмана проводиться тест Вілкоксона, щоб апостеріорно виявити, які саме результати трьох по-

In 15 (9.4%) patients of the total cohort (10 (6.3%) patients of HRT group and 5 (3.1%) patients of SRT group), adjuvant RT was performed in mono-regimen without chemotherapy (CT). Accordingly, combined chemoradiation adjuvant treatment was used in the majority of the patients of the studied cohort – 144 (90.6%) patients, most of who received alkylating CT (temozolomide) – 125 (78.6%). The other 19 (12.0%) patients received nitrosourea-based CT (PCV).

In SRT and HRT groups, 38 (77.6%) out of 49 patients and 87 (79.1%) out of 110 patients received temozolomide and 6 (12.3%) out of 49 patients and 13 (11.8%) out of 110 patients received PCV, respectively. All the patients who underwent CT had no contraindications to it.

Design of the study of QoL

The study of QoL of patients with GB after adjuvant RT was performed using the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core-30 (QLQ-C30 version 3.0) [15], whose informative value has already been proved in numerous studies [16–19].

The patient survey about Global Health Status (GHS) and domains of insomnia and fatigue (symptom points) was conducted three times subsequently during check-up examinations in postirradiation period according to the follow-up plan 3, 6, and 12 months after cessation of RT (further referred to as the first, the second, and the third survey).

All scales and values are measured in points from 0 to 100. The higher the score on the GHS scale, the higher the level of QoL, and vice versa, the higher the score on the symptom scale, the higher the level of clinical symptoms. The total score was calculated from raw scores according to the recommendations on the EORTC QLQ-C30 scoring.

The statistical analysis of QoL parameters was performed separately for each group (SRT and HRT), comparing the results of the first, second, and third survey (intragroup analysis), as well as between SRT and HRT groups as comparison of independent groups with a different number of examinations for each period of the follow-up (intergroup analysis).

We used the Friedman test, which is a nonparametric analogue to the repeated measures ANOVA dispersion analysis. In addition, aposterior pairwise check of differences in three subsequent surveys 3, 6 and 12 months after RT was performed using the nonparametric Wilcoxon signed-rank test with the Bonferroni correction for critical level of statistical significance for this study.

The H_0 hypothesis, which was tested using the Friedman test, was that the data of three subsequent surveys were samples from one universal set, i.e., the differences between the three surveys were entirely coincidental.

In case of rejection of the null hypothesis according to the Friedman test, the Wilcoxon signed-rank test is performed to find aposteriorly which results of three subsequent surveys may be considered statistically different, meaning that the H_0 hypothesis that the median of the universal set of pairwise differences of the results of two surveys equals 0 is tested [20].

слідовних опитувань можуть вважатися статистично різними. Тобто перевіряється нульова гіпотеза H_0 , що медіана генеральної сукупності парних відмінностей результатів двох опитувань дорівнює 0 [20].

Для проведення групового аналізу щодо порівняння результатів опитувань між незалежними групами СПТ і ГПТ використовувався непараметричний U тест Манна–Уїтні (Mann–Whitney U-test). Це непараметричний статистичний критерій, що використовується для оцінки різниці між двома незалежними вибірками за рівнем будь-якої ознаки.

В дескриптивній статистиці для перевірки однорідності міжгрупового розподілу кількісних показників використовувався Kruskal–Wallis ANOVA & Median test, відносних величин – тест χ^2 .

У всіх розглянутих статистичних тестах приймався критичний рівень статистичної значущості $\alpha_{\text{крит}} = 0,05$ з урахуванням відповідних поправок Бонферроні (Bonferroni) для тесту знакових рангів Вілкоксона.

Збирання та підготовка первинних даних здійснювалася в MS Excel, статистичні розрахунки виконувалися за допомогою програмного забезпечення статистичного аналізу даних STATISTICA 64 v.12.5.192.0 Windows NT 6.2.

We used the nonparametric Mann-Whitney U test in the group analysis on the comparison of the results of the surveys between SRT and HRT groups. It is a nonparametric statistical test used for calculating difference between two independent samples according to the value of any parameter.

In descriptive statistics, the Kruskal-Wallis ANOVA & Median test and the Pearson's χ^2 test were used for testing the intergroup distribution homogeneity of quantitative and relative values, respectively.

In all statistical tests, the critical level of statistical significance was set at $\alpha_{\text{crit}} = 0.05$, considering the respective Bonferroni corrections for the Wilcoxon's signed-rank test.

Primary data collection and preparation were done in MS Excel, statistical calculations were performed using STATISTICA 64 v.12.5.192.0 Windows NT 6.2 software for statistical data analysis.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Протягом післяпроменевого періоду спостереження за хворими на ГБ загальна кількість проведених опитувань щодо ЯЖ за шкалою ГС3 і доменами шкал симптомів безсоння та втоми склала 239, з яких 85 опитувань – у групі СПТ, 154 опитування у групі ГПТ. Зокрема, при першому опитуванні (через 3 місяці після завершення ПТ) у групі СПТ було опитано 34 (69,4%) пацієнти, у групі ГПТ – 74 (67,3%) пацієнта; при другому опитуванні (через 6 місяців після ПТ) у групі СПТ – 30 (61,2%) пацієнтів, у групі ГПТ – 48 (43,6%) пацієнтів; при третьому опитуванні (через 12 місяців після ПТ) у групі СПТ – 21 (42,9%) пацієнт, у групі ГПТ – 32 (29,1%) пацієнти.

На першому етапі статистичного аналізу ЯЖ пацієнтів досліджуваної вибірки була оцінена окремо в групах СПТ і ГПТ (внутрішньогруповий аналіз). Тобто, окремо розглядалися дані, отримані в групах СПТ і ГПТ при трьох послідовних опитуваннях за шкалою ГС3 та доменами безсоння і втоми за EORTC QLQ-C30.

Відповідно до результатів статистичних розрахунків за критерієм Фрідмана слід відхилити гіпотезу H_0 щодо трьох послідовних опитувань, які репрезентують ГС3 за EORTC QLQ-C30 у пацієнтів групи СПТ: Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance ANOVA Chi Squ. ($N = 21$, $df = 2$) = 20,57143; $p = 0,00003$; Coeff. of Concordance = 0,48980; Aver. rank $r = 0,46429$.

Водночас, результати аналогічного статистичного аналізу для групи ГПТ також дозволяють відхилити гіпотезу H_0 щодо трьох послідовних опитувань, які репрезентують ГС3 за EORTC QLQ-C30: Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance ANOVA Chi Squ. ($N = 32$, $df = 2$) = 39,03529; $p = 0,00000$; Coeff. of Concordance = 0,60993 Aver. rank $r = 0,59734$.

Результати проведеного вище статистичного аналізу ГС3 за EORTC QLQ-C30 щодо трьох послідовних опитувань пацієнтів групи СПТ та ГПТ проілюстро-

During the postradiation follow-up period, the total number of times the patients were surveyed about QoL according to the GHS scale and domains of insomnia and fatigue symptoms was 239. Among them, the patients from SRT group were surveyed 85 times and the patients from HRT group – 154 times. During the first survey (3 months after cessation of RT), 34 (69.4%) patients in SRT group and 74 patients (67.3%) in HRT group were surveyed; during the second survey (6 months after RT), 30 (61.2%) patients in SRT group and 48 (43.6%) patients in HRT group were surveyed; during the third survey (12 months after RT), 21 (42.9%) patients in SRT group and 32 (29.1%) patients in HRT group were surveyed.

At the first stage of statistical analysis, QoL of patients of the studied sample was calculated separately in SRT and HRT groups (intragroup analysis), i.e., the data obtained in SRT and HRT groups in three subsequent surveys according to GHS and domains of insomnia and fatigue according to the EORTC QLQ-C30 were analyzed separately.

According to the results of statistical calculations according to the Friedman test, the H_0 hypothesis about three subsequent surveys that represent GHS according to the EORTC QLQ-C30 in patients from SRT group should be rejected: Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance ANOVA Chi Squ. ($N = 21$, $df = 2$) = 20.57143; $p = 0.00003$; Coeff. of Concordance = 0.48980; Aver. rank $r = 0.46429$.

At the same time, the results of this statistical analysis for HRT group also allow the H_0 hypothesis about three subsequent surveys that represent GHS according to the EORTC QLQ-C30 in patients from SRT group to be rejected: Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance ANOVA Chi Squ. ($N = 32$, $df = 2$) = 39.03529; $p = 0.00000$; Coeff. of Concordance = 0.60993 Aver. rank $r = 0.59734$.

The results of the abovementioned statistical analysis of GHS according to the EORTC QLQ-C30 in three subsequent surveys of patients from SRT and HRT groups

вано на рис. 1 засобами box-and-whisker plot з розрахунком медіани результатів відповідного опитування.

are illustrated in Figure 1 using the box-and-whisker plot, with calculation of median results of the respective survey.

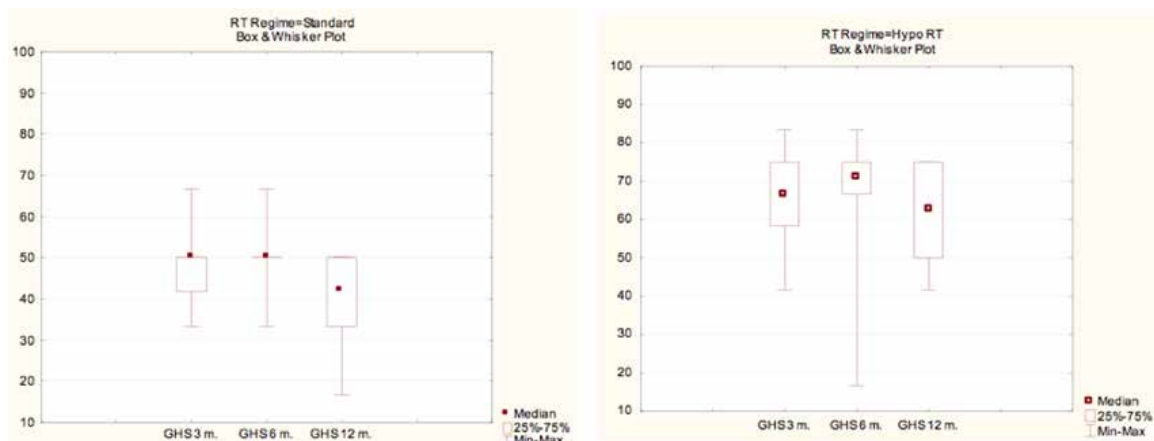


Рис. 1. Глобальний статус здоров'я (GHS) за EORTC QLQ-C30 у групі стандартної променевої терапії (RT Regime = Standard) і групі гіпофракційної променевої терапії (RT Regime = Hypo RT) за результатами трьох послідовних опитувань (3, 6, 12 місяців після опромінення).

Median – медіана, 25–75% – інтерквартильний розмах, Min – Max – мінімальне і максимальне значення
Fig. 1. Global Health Status (GHS) according to the EORTC QLQ-C30 in the group of standard radiation therapy (RT Regime = Standard) and the group of hypofractionated radiation therapy (RT Regime = Hypo RT) according to the results of three subsequent surveys (3, 6, 12 months after irradiation).
Median – median, 25–75% – interquartile range, Min – Max – minimum and maximum value

Як видно з рисунку 1, можна висунути припущення, що за результатами третього опитування ГСЗ як у групі СПТ (RT Regime = Standard), так і у групі ГПТ (RT Regime = Hypo RT), має тенденцію до погіршення по відношенню як до попереднього опитування, так і до першого.

Результати тестування за критерієм Фрідмана гіпотези H_0 щодо трьох послідовних опитувань, які репрезентують симптоми за доменами EORTC QLQ-C30 втоми і безсоння, представлені нижче окремо для груп СПТ і ГПТ:

● СПТ:

– втома: Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance ANOVA Chi Sqr. (N = 21, df = 2) = 21,48485 p = 0,00002; Coeff. of Concordance = 0,51154 Aver. rank r = 0,48712;

– безсоння: Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance ANOVA Chi Sqr. (N = 21, df = 2) = 21,33333 p = 0,00002; Coeff. of Concordance = 0,50794 Aver. rank r = 0,48333;

● ГПТ:

– втома: Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance ANOVA Chi Sqr. (N = 32, df = 2) = 24,25243 p = 0,00001; Coeff. of Concordance = 0,37894 Aver. rank r = 0,35891;

– безсоння: Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance ANOVA Chi Sqr. (N = 31, df = 2) = 23,73171 p = 0,00001; Coeff. of Concordance = 0,38277; Aver. rank r = 0,36220.

Таким чином, за результатами наведених вище статистичних розрахунків гіпотеза H_0 щодо трьох послідовних опитувань про симптоми втоми і безсоння за EORTC QLQ-C30, відхиляється з відповідним рівнем статистичної значущості, прийнятим в цьому дослідженні.

Аналогічні результати розрахунку за симптомами втоми та безсоння за EORTC QLQ-C30 в групах СПТ та ГПТ також проілюстровано на рис. 2 засобами box-and-whisker plot.

Based on Figure 1, one may suggest a hypothesis that according to the results of the third survey, GHS in both SRT (RT Regime = Standard) and HRT (RT Regime = Hypo RT) groups tends to decrease, compared to the second as well as the first survey.

The results of the Friedman test of the H_0 hypothesis about three subsequent surveys that represent symptoms in domains of insomnia and fatigue of the EORTC QLQ-C30 are given below for SRT and HRT groups separately:

● SRT:

– fatigue: Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance ANOVA Chi Sqr. (N = 21, df = 2) = 21,48485 p = 0,00002; Coeff. of Concordance = 0,51154 Aver. rank r = 0,48712;

– insomnia: Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance ANOVA Chi Sqr. (N = 21, df = 2) = 21,33333 p = 0,00002; Coeff. of Concordance = 0,50794 Aver. rank r = 0,48333;

● HRT:

– fatigue: Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance ANOVA Chi Sqr. (N = 32, df = 2) = 24,25243 p = 0,00001; Coeff. of Concordance = 0,37894 Aver. rank r = 0,35891;

– insomnia: Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance ANOVA Chi Sqr. (N = 31, df = 2) = 23,73171 p = 0,00001; Coeff. of Concordance = 0,38277; Aver. rank r = 0,36220.

Thus, according to the results of the abovementioned statistical calculations, the H_0 hypothesis about three subsequent surveys about the symptoms of fatigue and insomnia according to the EORTC QLQ-C30 is rejected with respective level of statistical significance for this study.

Similar results of calculations according to the symptoms of fatigue and insomnia according to the EORTC QLQ-C30 in SRT and HRT groups are also illustrated in Figure 2 using the box-and-whisker plot.

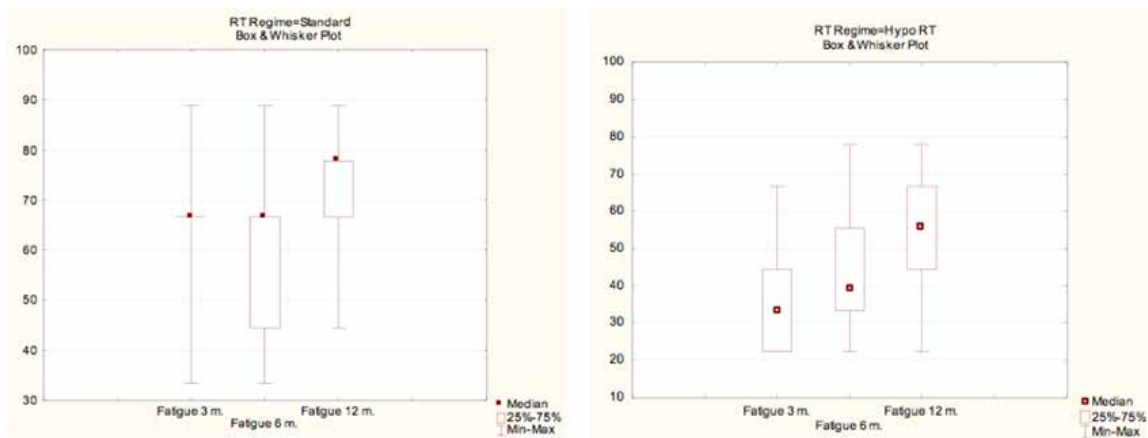


Рис. 2. Симптоми втоми (Fatigue) за EORTC QLQ-C30 у групі стандартної променевої терапії (RT Regime = Standard) і групі гіпофракційної променевої терапії (RT Regime = Hypo RT) за результатами трьох послідовних опитувань (3, 6, 12 місяців після опромінення).

Median – медіана, 25–75% – інтерквартильний розмах, Min – Max – мінімальне і максимальне значення

Fig. 2. Symptoms of fatigue (Fatigue) according to the EORTC QLQ-C30 in the group of standard radiation therapy (RT Regime = Standard)

and the group of hypofractionated radiation therapy (RT Regime = Hypo RT) according to the results of three subsequent surveys (3, 6, 12 months after irradiation).

Median – median, 25–75% – interquartile range, Min – Max – minimum and maximum value

На рис. 2. продемонстровано, що через 12 місяців симптом втоми як в групі СПТ, так і в групі ГПТ має тенденцію до погіршення по відношенню як до попереднього опитування, так і до результатів першого опитування. При цьому вбачається, що цей ефект розвивається стрімкіше в групі ГПТ, хоча через 12 місяців він ще не досягає рівня негативної оцінки, притаманного відповідному опитуванню в групі СПТ (55 балів проти 78).

На рис. 3 для симптоматики безсоння також видно, що через 12 міс. результати опитування в групі СПТ практично повертаються до результатів першого опитування (3 міс.). Проте в групі ГПТ наявна тенденція до погіршення по відношенню як до попереднього опитування, так і до результатів першого опитування. Проте так само, як і для симптоматики щодо втоми, результат не досягає рівня негативної оцінки, притаманного відповідному опитуванню в групі СПТ (31 балів проти 67).

У зв'язку з описаними вище припущеннями щодо змін медіан проаналізованих показників ЯЖ (рис. 1–3) важливо зазначити, що ці припущення можуть бути визначені статистично значущими висновками відповідно до критичного рівня α , встановленого в роботі, в ході внутрішньогрупового аналізу за допомогою тесту Вілкоксона та міжгрупового порівняння груп СПТ і ГПТ U-тестом Манна–Уїтні, як описано нижче.

Наступним етапом внутрішньогрупового дослідження параметрів ЯЖ у групах СПТ і ГПТ було проведення статистичного аналізу за допомогою тесту Вілкоксона для попарного порівняння результатів опитування першого проти другого; другого проти третього; першого проти третього окремо в групах СПТ і ГПТ.

Результати цього статистичного аналізу подано в таблиці 2.

Порівняння результатів першого і другого опитування (3 проти 6 міс.) продемонструвало наявність статистично значущої різниці в групі СПТ за доменом безсоння ($p = 0,000733$); в групі ГПТ – за доменом втоми ($p = 0,016813$).

Figure 2 shows that the symptoms of fatigue in both SRT and HRT groups tend to worsen 12 months after therapy, compared to the second as well as the first survey. It can also be seen that this effect develops more rapidly in HRT group, although it does not reach the level of negative assessment as in the respective survey in SRT group (55 points vs. 78 points).

Figure 3 also shows that the results of the survey about the symptoms of insomnia in SRT group after 12 months are practically the same as the results of the first survey (after 3 months). However, in HRT group, there is a tendency toward worsening, compared to the results of the second as well as the first survey. Nevertheless, similarly to the symptoms of fatigue, the results do not reach the level of negative assessment as in the respective survey in SRT group (31 points vs. 67 points).

Taking into consideration the abovedescribed assumptions about changes in medians of the analyzed parameters of QoL (Fig. 1–3), it is important to note that these assumptions may be considered statistically significant conclusions according to the set critical level α during the intragroup analysis using the Wilcoxon test and during the intergroup comparison of SRT and HRT groups using the Mann–Whitney U test as described below.

The next stage of the intragroup study of the parameters of QoL in SRT and HRT groups was conducting a statistical analysis using the Wilcoxon test for pairwise comparison of the results of the first against the second survey; the second against the third survey; the first against the third survey in SRT and HRT groups separately.

The results of this statistical analysis are given in Table 2.

The comparison of the results of the first and the second survey (3 vs. 6 months) demonstrated the presence of statistically significant difference in SRT group in the domain of insomnia ($p = 0.000733$) and in HRT group in the domain of fatigue ($p = 0.016813$).

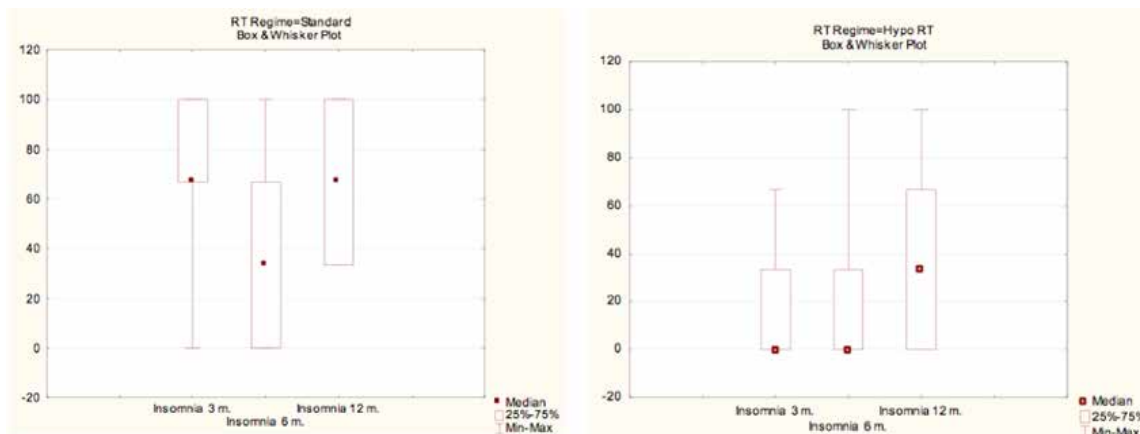


Рис. 3. Симптоми безсоння (Insomnia) за EORTC QLQ-C30 у групі стандартної променевої терапії (RT Regime = Standard) і групі гіпофракційної променевої терапії (RT Regime = Hypo RT) за результатами трьох послідовних опитувань (3, 6, 12 місяців після опромінення).

Median – медіана, 25– 75% – інтерквартильний розмах, Min – Max – мінімальне і максимальне значення

Fig. 3. Symptoms of insomnia (Insomnia) according to the EORTC QLQ-C30

in the group of standard radiation therapy (RT Regime = Standard) and the group of hypofractionated radiation therapy (RT Regime = Hypo RT) according to the results of three subsequent surveys (3, 6, 12 months after irradiation).

Median – median, 25% – 75% – interquartile range, Min – Max – minimum and maximum value

Таблиця 2. Значення p-Value за тестом Вілкоксона попарного порівняння результатів опитувань, що репрезентують якість життя за EORTC QLQ-C30 в групах СПТ та ГПТ

Table 2. p-Value according to the Wilcoxon test of the pairwise comparison of the results of the surveys that represent QoL according to the EORTC QLQ-C30 in SRT and HRT groups

Опитування Survey	p-Value					
	Група СПТ / SRT group			Група ГПТ / HRT group		
	ГС3 / GHS	Безсоння Insomnia	Втома Fatigue	ГС3 / GHS	Безсоння Insomnia	Втома Fatigue
Перше проти другого опитування The first survey against the second survey	0,363489	0,000733	0,204931	0,206604	0,116545	0,016813
Друге проти третього опитування The second survey against the third survey	0,000655	0,000673	0,000293	0,000027	0,000318	0,000041
Перше проти третього опитування The first survey against the third survey	0,004650	0,833936	0,017938	0,000078	0,000318	0,000294

Примітка:

Для відхилення/прийняття гіпотези H0 застосовано поправку Бонферроні з $\alpha = 0,017$.

Note:

for accepting/rejecting the H0 hypothesis, the Bonferroni correction with $\alpha = 0.017$ was used.

При цьому за результатами статистичних розрахунків слід відхилити гіпотезу H0 про відсутність статистично значущої різниці при порівнянні результатів другого і третього опитування для всіх досліджених категорій ЯЖ за EORTC QLQ-C30 (ГС3, безсоння і втома) як у групі СПТ, так і в групі ГПТ.

Таким чином, як у групі СПТ, так і у групі ГПТ, ЯЖ при третьому оцінюванні, у порівнянні з другим оцінюванням, статистично значуще розрізняється для усіх досліджуваних параметрів (ГС3, безсоння, втома) згідно з критерієм знакових рангів Вілкоксона для пов'язаних вибірок з урахуванням поправок Бонферроні.

При порівнянні результатів першого і третього опитування у групі ГПТ зафіксовано статистично значущу різницю за всіма досліджуваними параметрами ЯЖ: ГС3, втома, безсоння.

У групі СПТ перше і третє опитування статистично значуще відрізнялося за ГС3 ($p = 0,004650$). Натомість в цій групі порівняння результатів першого і третього опитування за симптомами втоми продемонструвало

According to the results of statistical calculations, the H0 hypothesis about the absence of statistically significant difference when comparing the results of the second and the third survey for all studied categories of QoL according to the EORTC QLQ-C30 (GHS, insomnia, fatigue) in both SRT and HRT groups should be rejected.

Thus, compared to the second assessment, QoL statistically significantly differs in the third assessment for all studied parameters (GHS, insomnia, fatigue) in both SRT and HRT groups according to the Wilcoxon signed-rank test for linked samples considering the Bonferroni corrections.

The comparison of the results of the first and the third survey in HRT group showed statistically significant difference in all the studied parameters of QoL: GHS, fatigue, insomnia.

In SRT group, the first and the third survey statistically significantly differed in GHS ($p = 0.004650$). However, the comparison of the results of the first and the third survey in this group demonstrated p-value = 0.017938

рівень статистичної значущості p -value = 0,017938, що наближується до критичного значення $\alpha = 0,017$ для відхилення/прийняття гіпотези H_0 , враховуючи корекцію Бонферроні. Для безсоння розподіли першого і третього опитування у групі СПТ статистично значуще не розрізнялись ($p = 0,833936$).

Отже, результати статистичних розрахунків за тестом Вілкоксона дозволяють зробити висновок, що найбільш значимий прояв різниці спостерігався між другим і третім опитуваннями, при цьому в обох групах дослідження. Натомість найменш проявленою була різниця між першим і другим опитуваннями, при цьому статистично значуща різниця у групі СПТ була зафіксована тільки за доменом безсоння, а у групі ГПТ – тільки за доменом втоми.

Цікавими є результати порівняння першого і третього опитування, які свідчать про наявність статистично значущої різниці за всіма досліджуваними параметрами ЯЖ у групі ГПТ, як показано в табл. 2 вище.

Водночас, у групі СПТ результати порівняння першого і третього опитування не є подібними до результатів групи ГПТ: статистична різниця зафіксована щодо ГСЗ ($p = 0,004650$); відсутня статистична різниця щодо безсоння ($p = 0,833936$); за втомою зареєстрований рівень статистичної значущості ($p = 0,017938$), що наближується до критичного значення $\alpha = 0,017$ для відхилення/прийняття гіпотези H_0 , враховуючи корекцію Бонферроні.

Результати статистичного тестування, що наведені вище, також дозволяють підтвердити статистичну значущість припущень щодо внутрішньогрупового порівняння тенденцій показників ЯЖ, проілюстрованих на рис. 1–3.

Вище були описані результати внутрішньогрупового дослідження та встановлена статистична значущість щодо відповідних результатів порівняння тенденцій показників ЯЖ у пацієнтів після ПТ.

Відповідно, наступним кроком дослідження є міжгруповий аналіз груп СПТ і ГПТ, який надає можливість за допомогою U-тесту Манна–Уїтні порівняти ЯЖ пацієнтів цих груп за відповідними термінами опитування. Тестування гіпотези H_0 за критерієм Манна–Уїтні дозволяє зробити висновки щодо статистичної значущості виявлених міжгрупових тенденцій показників ЯЖ, описаних вище.

Результати розрахунку статистик U-тесту Манна–Уїтні для порівняння ЯЖ між групами СПТ і ГПТ продемонстрували статистично значущу різницю ($p < \alpha_{crit}$) між всіма досліджуваними показниками ЯЖ (ГСЗ, втома та безсоння) на всіх етапах опитування з критичним рівнем статистичної значущості, встановленої в цьому дослідженні.

Окрім цього, додатково використовуємо статистичний аналіз за допомогою показника ρ [21]. Цей показник є непараметричною мірою перекриття між двома розподілами, який може приймати значення від 0 до 1. Обидва крайні значення представляють повне розділення розподілів, тоді як $\rho = 0,5$ означає повне перекриття. Два розподіли, які суттєво відрізняються за U-критерієм Манна–Уїтні, тим не менш, можуть мати майже ідентичні медіани («середній» пацієнт першої групи не розрізняється із «середнім» пацієнтом другої). Однак, якщо значення показника ρ у цьому випадку становить, наприклад, 0,7 на користь групи 1, то це відображає той факт, що пацієнти групи 1 всі разом превалюють над пацієнтами групи 2 загалом.

which was close to the critical value $\alpha = 0.017$ for rejecting/accepting the H_0 hypothesis, taking into consideration the Bonferroni correction. For insomnia, distributions of the first and the third survey in SRT group did not differ statistically significantly ($p = 0.833936$).

Thus, the results of statistical calculations according to the Wilcoxon's test allow the conclusion to be made that the most significant difference was observed between the second and the third survey in both groups. There was the least difference between the first and the second survey, and statistically significant difference in SRT group was observed only in the domain of insomnia, whereas in HRT group – only in the domain of fatigue.

The results of the comparison of the first and the third survey are interesting because they indicate the presence of statistically significant difference in all the studied parameters of QoL in HRT group, as shown in Table 2.

At the same time, the results of the comparison of the first and the third survey in SRT group are not similar to those in HRT group: there is statistical difference in GHS ($p = 0.004650$); there is no statistical difference in insomnia ($p = 0.833936$); in the domain of fatigue, the level of statistical significance ($p = 0.017938$), which was close to the critical value $\alpha = 0.017$ for rejecting/accepting the H_0 hypothesis, taking into consideration the Bonferroni correction, was observed.

The abovementioned results of statistical testing also allow the statistical significance of the assumptions about the intragroup comparison of the tendencies of QoL parameters that are illustrated in Fig. 1–3 to be confirmed.

Thus, we described the results of the intragroup study and set statistical significance for the respective results of the comparison of the tendencies of QoL parameters in patients after RT.

Consequently, the next stage of the study was an intergroup analysis of SRT and HRT groups, which made it possible to compare QoL of patients of these groups according to the respective periods of surveys using the Mann–Whitney U test. Testing H_0 hypothesis according to the Mann–Whitney U test allows us to make conclusions about the statistical significance of the discovered intergroup tendencies of the parameters of QoL described above.

The results of the calculation of the Mann–Whitney U test statistics for comparing QoL between SRT and HRT groups demonstrated statistically significant difference ($p < \alpha_{crit}$) in all the studied parameters of QoL (GHS, fatigue, insomnia) at all stages of the study with the set critical level of statistical significance.

We also used an additional statistical analysis with ρ parameter [21]. This parameter is a nonparametric measure of overlap between two distributions that can take a value from 0 to 1. Both extreme values present a complete division of distributions, whereas $\rho = 0.5$ means a complete overlap. However, two distributions that significantly differ according to the Mann–Whitney U test may have almost identical medians (the «average» patient of the first group does not differ from the «average» patient from the second group). Nevertheless, if the value of ρ parameter in this case is, for example, 0.7 in favor of group 1, it indicates the fact that all the patients of group 1 prevail over all the patients of group 2.

Цей метод було обрано для статистичного аналізу, оскільки він дозволяє оцінити статистичну значущість описаних вище припущень щодо тенденцій в показниках ЯЖ, що превалюють на кожному з етапів опитування.

Результати статистичних розрахунків щодо відмінності груп СПТ і ГПТ у досліджуваних параметрах ЯЖ на етапах опитування за показником ρ (непараметричної міри перекриття між двома розподілами) продемонстрували, що група ГПТ має кращі показники на всіх етапах опитування для всіх досліджуваних параметрів ЯЖ (ГСЗ, втома, безсоння). При інтерпретації цього результату врахована особливість визначення балів ЯЖ для шкали ГСЗ і доменів симптомів (втомі і безсоння) відповідно. Так, що більш високим є бал за шкалою ГСЗ, то більш високим вважається рівень ЯЖ; натомість, що більш високим є бал за шкалою симптомів, то більш високим є рівень проявів клінічної симптоматики.

Нижче наведена box-and-whisker plot аналітика для ілюстрації та інтерпретації вказаних вище результатів щодо порівняння груп СПТ та ГПТ за всіма параметрами ЯЖ, що досліджуються в роботі, для першого та останнього (третього) опитування (рис. 4–6).

This method was chosen for statistical analysis, as it allowed statistical significance of the abovementioned assumptions about the tendencies of the parameters of QoL, which prevailed at each of the stages of the survey, to be assessed.

The results of statistical calculations of the difference between SRT and HRT group in the studied parameters of QoL at different stages of the survey according to the ρ parameter (a nonparametric measure of overlap between two distributions) demonstrated that HRT group had better parameters at all stages of the survey in all the studied parameters of QoL (GHS, fatigue, insomnia). When interpreting this result, we took into consideration the feature of QoL scoring for the GHS scale and domains of symptoms (fatigue and insomnia), respectively. Thus, the higher the score on the GHS scale, the higher the level of QoL; on the contrary, the higher the score on the symptom scale, the higher the level of expression of clinical symptoms.

The box-and-whisker plot analysis is given below for illustrating and interpreting the abovementioned results of the comparison between SRT and HRT groups in all studied parameters of QoL for the first and the last (third) survey (Fig. 4–6).

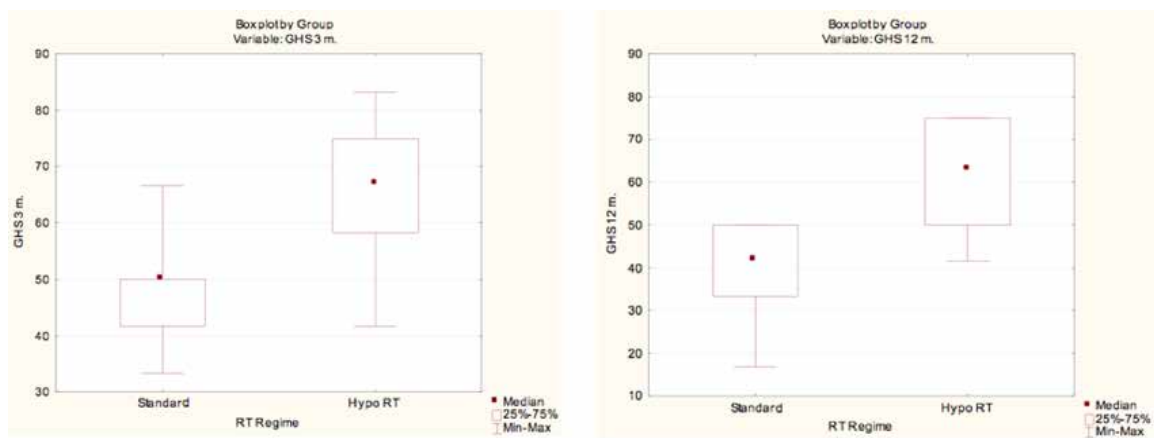


Рис 4. Глобальний статус здоров'я (GHS) при першому та останньому опитуваннях у групах стандартного (Standard) і гіпофракційного (Hypo RT) режимів опромінення.

Median – медіана. 25–75% – інтерквартильний розмах. Min – Max – мінімальне і максимальне значення

Fig 4. Global health status (GHS) in the first and the last survey in the group of standard radiation therapy (Standard) and the group of hypofractionated radiation therapy (Hypo RT).

Median – median, 25–75% – interquartile range, Min – Max – minimum and maximum value

Променева токсичність: протягом усього періоду спостереження в групах ГПТ і СПТ не було зареєстровано жодного випадку тяжкої променевої токсичності > 2 ступеня за СТС (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – Version 4.0), що потребував би шпиталізації чи призвів би до смерті пацієнта [22].

Оцінка ЯЖ нейроонкологічних пацієнтів привертає увагу все більшої кількості дослідників, оскільки визнається важливим критерієм для прийняття клінічних рішень щодо ефективності того чи іншого виду лікування.

Сучасні підходи до аналізу ЯЖ, перш за все за допомогою опитувальника EORTC QLQ-C30, надають можливість кількісно оцінювати параметри, які відображають різні аспекти суб'єктивного сприйняття стану пацієнта в розрізі певного захворювання, від функціональної обмеженості до ступеня задоволення життям.

Radiation toxicity. There were no cases of severe radiation toxicity > 2 according to CTC (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – Version 4.0), which required hospitalization or led to the death of the patient, during the whole period of the follow-up in SRT and HRT groups [22].

The assessment of QoL of neuro-oncology patients attracts attention of an increasingly greater number of scientists because it is considered an important criterion for making clinical decisions about effectiveness of a certain type of treatment.

The modern approaches to analyzing QoL, particularly using the EORTC QLQ-C30, make it possible to quantitatively assess parameters, which show various aspects of subjective perception of the patient's state in the context of a certain disease (from functional limitation to the degree of life satisfaction).

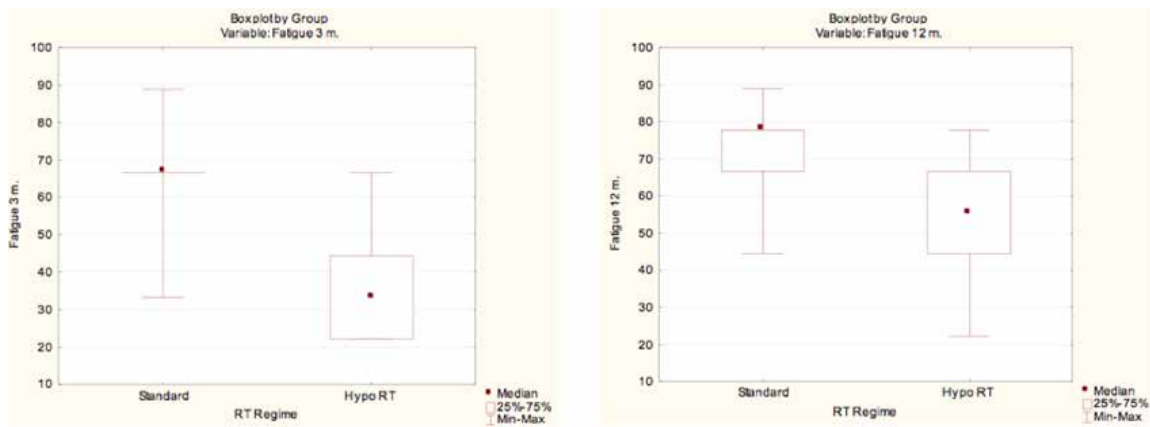


Рис 5. Симптоматика втоми (Fatigue) при першому та останньому опитуваннях у групах стандартного (Standard) і гіпофракційного (Hypo RT) режимів опромінення.

Median – медіана. 25–75% – інтерквартильний розмах. Min – Max – мінімальне і максимальне значення

Fig 5. Symptoms of fatigue (Fatigue) in the first and the last survey in the group of standard radiation therapy (Standard) and the group of hypofractionated radiation therapy (Hypo RT).

Median – median, 25–75% – interquartile range, Min – Max – minimum and maximum value

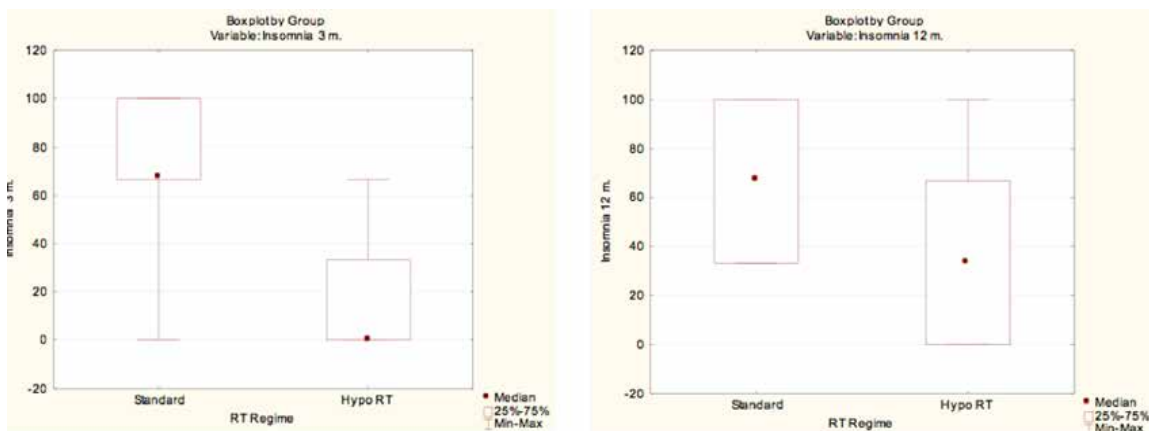


Рис 6. Симптоматика безсоння (Insomnia) при першому та останньому опитуваннях у групах стандартного (Standard) і гіпофракційного (Hypo RT) режимів опромінення.

Median – медіана. 25–75% – інтерквартильний розмах. Min – Max – мінімальне і максимальне значення

Fig 6. Symptoms of insomnia (Insomnia) in the first and the last survey in the group of standard radiation therapy (Standard) and the group of hypofractionated radiation therapy (Hypo RT).

Median – median, 25–75% – interquartile range, Min – Max – minimum and maximum value

Тому серед лікарів ЯЖ вже не сприймається як занадто складне та аморфне поняття, а є дієвим інструментом прийняття клінічних рішень, з аналітичним доказовим підґрунтям [23, 24]. Зіставлення різних видів лікування за результатами оцінки ЯЖ дозволяє обирати найбільш оптимальну терапію за умови відсутності значущої різниці у виживаності та токсичності методів, що порівнюються.

Результати аналізу виживаності пацієнтів цієї вибірки (групи СПТ та ГПТ) детально висвітлені в іншій публікації [25]. Статистичні розрахунки не зареєстрували переваги у виживаності в залежності від застосування виду променевого лікування. Медіана загальної виживаності (ЗВ) у групах СПТ і ГПТ склала 15,0 (95% ДІ 14,1–17,1) і 16,5 (95% ДІ 14,1–18,8) міс. відповідно (logrank test; $p = 0,06757$). За часом до настання прогресії групи СПТ та ГПТ практично не розрізнялись: у групі СПТ медіана безпрогресивної виживаності (БПВ) склала 9,0 (95% ДІ 9,0–10,0) місяців; у групі ГПТ медіана БПВ склала 9,0 (95% ДІ 8,0–10,0) місяців (logrank test; $p = 0,43374$).

Thus, QoL is not considered an overcomplicated and amorphous term by doctors anymore. It is an effective tool for clinical decision-making with analytical evidential basis [23, 24]. The comparison of different types of treatment according to the results of the assessment of QoL allows the most optimal therapy to be chosen, given that there is no significant difference in survival and toxicity of compared methods.

The results of the survival analysis of the patients of this cohort (SRT and HRT groups) are described in detail in a different publication [25]. Statistical calculations did not show an advantage in survival, depending on the type of radiation treatment used. The median overall survival (OS) in SRT and HRT groups was 15.0 (95% CI 14.1–17.1) and 16.5 (95% CI 14.1–18.8) months, respectively (logrank test; $p = 0.06757$). According to the time period before onset of progression, SRT and HRT groups did not differ practically: in SRT group, the median progression-free survival (PFS) was 9.0 (95% CI 9.0–10.0) months; in HRT group, the median PFS was 9.0 (95% CI 8.0–10.0) months (logrank test; $p = 0.43374$).

Натомість аналіз ЯЖ протягом 12-місячного післяпроменевого періоду спостереження зафіксував перевагу більш короткого режиму опромінення (ГПТ) за параметрами опитувальника EORTC QLQ-C30, що досліджувались: ГСЗ, втома, безсоння. Внутрішньогруповий аналіз продемонстрував статистично значущу різницю між показниками ЯЖ у межах однієї групи при порівнянні результатів трьох послідовних опитувань (тест Фрідмана), а також дозволив провести попарне порівняння результатів опитування (6 проти 3 міс.; 12 проти 6 міс.; 12 проти 3 міс.) окремо в групах за критерієм знакових рангів Вілкоксона для пов'язаних вибірок з урахуванням корекції Бонферроні. При цьому найбільш виразна різниця у показниках ЯЖ у групах СПТ і ГПТ була зафіксована при попарному порівнянні другого проти третього опитування, найменша – при порівнянні першого та другого опитування (табл. 2).

Слід зазначити, що динаміка центральної тенденції ЯЖ у межах групи демонструє поступове зниження ЯЖ, репрезентованої ГСЗ та втомою протягом періоду спостереження, з нижчою інтенсивністю негативної динаміки в групі ГПТ, в порівнянні з групою СПТ.

ЯЖ, репрезентована безсонням, через 12 міс. після ПТ практично повертається до результатів першого опитування в групі СПТ. Але в групі ГПТ вбачається тенденція до погіршення протягом періоду спостереження, хоча й так само, як і щодо втоми, результат не досягає рівня негативної оцінки, притаманного відповідному опитуванню в групі СПТ.

Порівняння досліджуваних в роботі параметрів ЯЖ груп СПТ і ГПТ за допомогою U-тесту Манна–Уїтні зафіксувало наявність статистично значущої різниці на всіх етапах опитування та показало перевагу у ЯЖ за показником медіани пацієнтів групи ГПТ. Враховуючи особливості цього статистичного тесту, який дозволяє порівнювати незалежні групи, інтерпретація його результатів може бути такою: зафіксовано перевагу в ЯЖ «середнього» пацієнта групи ГПТ над «середнім» пацієнтом групи СПТ.

Для уточнення наявності переваги в показниках ЯЖ однієї з досліджуваних груп було застосовано аналіз за допомогою р-тесту, що дозволяє порівнювати сукупність пацієнтів в групі, тобто весь розподіл. Було засвідчено, що всі пацієнти групи ГПТ домінують за проаналізованими показниками ЯЖ над групою СПТ.

Слід зазначити, що кількість публікацій, присвячених аналізу ЯЖ пацієнтів із злоякісними гліомами після застосування гіпофракційної ПТ, все ще залишається обмеженою.

Таким чином, гіпофракційні режими ПТ у пацієнтів з вперше діагностованою гліобластою є рекомендованими у якості стандартного лікування для пацієнтів похилого віку або/та з несприятливим прогнозом, а також при прогресії (рецидиві) пухлини [26, 27]. Тому аспект ЯЖ у розрізі променевого лікування при гліобластомі найбільше вивчений саме при таких клінічних варіантах.

Прикладом такого аналізу є нещодавня публікація Bavisgar, Y. та співавт. (2023), що демонструє результати II фази проспективного клінічного випробування, метою якого було вивчити довгострокові результати ЯЖ та виживання пацієнтів з несприятливим прогнозом гліоми високого ступеня злоякісності, які отримували паліативну ГПТ (СВД 35 Гр за 10 фракцій протягом 2 тижнів) [28]. Оцінювання ЯЖ

However, the analysis of QoL during the 12-month postradiation period of the follow-up showed an advantage of a shorter treatment regimen (HRT) according to the studied parameters of the EORTC QLQ-C30: GHS, fatigue, insomnia. The intragroup analysis demonstrated statistically significant difference between the parameters of QoL within one group when comparing the results of three subsequent surveys (the Friedman test) and allowed us to conduct a pairwise comparison of the results of the survey (6 vs. 3 months; 12 vs. 3 months) in groups separately according to the Wilcoxon signed-rank test for linked samples, considering the Bonferroni correction. The most significant difference in QoL parameters in SRT and HRT groups was observed in the pairwise comparison of the second against the third survey, the least significant – in the comparison between the first and the second survey (Table 2).

It should be mentioned that the central tendency of QoL within the group demonstrates a gradual deterioration of QoL over time, which is represented by GHS and fatigue during the follow-up period, with lower intensity of these negative changes in HRT group, compared to SRT group.

QoL represented by fatigue practically returns to the results of the first survey in SRT group 12 months after RT. However, in HRT group, there is a tendency toward worsening during the follow-up period despite the fact that, similarly to fatigue, the results do not reach the level of negative assessment, which is characteristic of the respective survey in SRT group.

The comparison of the studied parameters of QoL in SRT and HRT groups using the Mann–Whitney U test demonstrated the presence of statistically significant difference at all stages of the survey and showed an advantage in QoL according to the median value in HRT patients. Taking into consideration the features of this statistical test that allows independent groups to be compared, interpretation of its results may be the following: an advantage in QoL of the «average» patient of HRT group over the «average» patient of SRT group was observed.

To confirm the advantage in the parameters of QoL of one of the studied groups, the analysis with p-test was used. This test makes it possible to compare all the patients in the group, i.e., the whole distribution. It was found that all patients in HRT group dominated in the analyzed parameters of QoL over SRT group.

It should be mentioned that the number of publications that are concerned with the analysis of QoL of patients with malignant gliomas after hypofractionated RT remains limited.

Hypofractionated regimens of RT in patients with primarily diagnosed glioblastoma are recommended as standard treatment for elderly patients and/or patients with unfavorable prognosis, as well as in progression (recurrence) of the tumor [26, 27]. Therefore, the aspect of QoL in view of radiation treatment in glioblastoma is the most studied particularly in these clinical variants.

An example of this kind of analysis is a recent publication of Bavisgar Y. et al. (2023) that demonstrates the results of II phase of a prospective clinical trial, the purpose of which was to study long-term results of QoL and survival of the patients with unfavorable prognosis for high-grade glioma who received palliative HRT (TRD of 35 Gy was delivered in 10 fractions for 2 weeks) [28]. The assessment of QoL was performed

проводилось за допомогою опитувальника QLQ-C30 та його додаткового модуля для новоутворень головного мозку BN20. Автори продемонстрували, що скорочений курс паліативної ГПТ у пацієнтів з несприятливим прогнозом злоякісної гліоми асоціюється зі стабільними та/або покращеними показниками ЯЖ. Після паліативного курсу ГПТ було зафіксовано статистично значуще покращення за такими доменами як втома ($p = 0,032$), задишка ($p = 0,042$) та рухова дисфункція ($p = 0,036$) з плином часу. Отже, автори продемонстрували, що запропонований ними гіпофракційний режим опромінення слід розглядати як такий, що пов'язаний з певними клінічними перевагами, а саме – позитивним впливом на ЯЖ пацієнтів з несприятливим прогнозом злоякісної гліоми.

Натомість Arakawa Y. та співавт. (2022) в публікації, присвяченій вибору оптимальної лікувальної тактики для літніх пацієнтів з ГБ, наголошують, що хронологічний вік не повинен виключати можливість мультимодального лікування, а також забезпечення задовільної ЯЖ при подовженні виживаності. При цьому автори зазначають, що, хоча й ГПТ в поєднанні з хіміотерапією темозоломідом після хірургічного втручання стала рекомендованим лікуванням для літніх пацієнтів з ГБ, деякі проблеми залишаються невирішеними. А саме, питання кількості фракцій та дозового режиму ПТ, які б дозволяли забезпечити найкращі показники ЯЖ та виживаності [29].

Melo S.M. та співавт. в 2021 р. опублікували метааналіз, який повідомляє про чотири рандомізовані клінічні дослідження з вивчення ЯЖ при застосуванні ГПТ у літніх пацієнтів з вперше діагностованою ГБ [30]. Оскільки ЯЖ досліджували різними методами та в різні часові точки (лише два дослідження за допомогою опитувальника QLQ-C30 та BN20), важко зробити узагальнення результатів проведеного аналізу. Варто наголосити, що серед клінічних випробувань, розглянутих у цьому мета-аналізі, є ті, які відносять до найбільш значущих в нейроонкології за останні десятиліття. Це свідчить про те, що провідні світові фахівці протягом певного часу не мають сумнівів щодо важливості долучення параметрів ЯЖ у якості кінцевих точок клінічних досліджень.

Водночас фактор ЯЖ має суттєве значення для визначення оптимальної лікувальної тактики при прогресії злоякісної гліоми. Оскільки до сьогодні не існує консенсусного погляду щодо стандартного лікування цих пацієнтів та тривають дослідження, спрямовані на розробку більш ефективних терапевтичних стратегій [31, 32]. Наприклад, Maitre P. та співавт. дослідили ЯЖ та повсякденну життєву активність пацієнтів після повторного опромінення з приводу рецидиву/прогресії гліоми [33]. Автори проаналізували, що ЯЖ, оцінена за QLQ-C30 та BN20, після повторного опромінення високими дозами з приводу прогресії гліоми залишається стабільною та супроводжується покращенням в повсякденній життєвій активності за модифікованим індексом Barthel.

Натомість інші автори поглиблюють дискусію щодо клінічного значення аналізу ЯЖ у нейроонкологічних пацієнтів та розмірковують над тим, чи завжди посилення симптомів та погіршення ЯЖ пов'язані з прогресією пухлини [34].

Найбільш повно це питання розкрито в нещодавній публікації, співавторами якої є потужна група провідних світових нейроонкологів. Це мультицент-

using the QLQ-C30 and its additional BN20 brain tumor module. The authors demonstrated that the shortened course of palliative HRT in patients with unfavorable prognosis for malignant glioma was associated with stable and/or improved parameters of QoL. After the palliative course of HRT, statistically significant improvement was observed in such domains, as fatigue ($p = 0.032$), dyspnea ($p = 0.042$), and movement dysfunction ($p = 0.036$) over time. Thus, the authors demonstrated that the hypofractionated treatment regimen proposed by them should be considered as the one associated with certain clinical benefits, namely the positive impact on QoL of the patients with unfavorable prognosis for malignant glioma.

However, Arakawa Y. et al. (2022) emphasize in their publication that is concerned with the choice of an optimal treatment strategy for elderly patients with GB that chronological age should not exclude the possibility of multimodal treatment, as well as provision of satisfactory QoL in case of the increase in survival. The authors also state that although the combination of HRT and chemotherapy with temozolomide after the surgery has become a recommended treatment for elderly patients with GB, some problems remain unsolved, namely the issue of the number of fractions and dose regimen of RT that would ensure the best parameters of QoL and survival [29].

In 2021, Melo S. M. et al. published a meta-analysis that described four randomized clinical trials about studying QoL when using HRT in elderly patients with primarily diagnosed GB [30]. Because of the fact that QoL was studied using different methods and at different points of time (only two studies used QLQ-C30 and BN20), it is difficult to summarize the results of the performed analysis. It is worth emphasizing that among the clinical trials analyzed in this metaanalysis, there are ones that are regarded as the most significant in neuro-oncology in recent decades. It indicates that the leading world experts have been already certain for some time about the importance of adding parameters of QoL as endpoints of clinical trials.

At the same time, the factor of QoL plays a significant role in determining optimal treatment strategy in progression of malignant glioma because there is no consensus about standard treatment of these patients and the studies aimed at developing more effective therapeutic strategies are still in progress [31, 32]. For example, Maitre P. et al. studied QoL and everyday life activity of patients after repeated treatment of recurrence/progression of glioma [33]. According to the authors' analysis, QoL assessed according to QLQ-C30 and BN20 remains stable and is accompanied with improvement in everyday life activity according to the modified Barthel index after repeated high-dose treatment of progression of glioma.

Nevertheless, other authors deepen discussion on the clinical importance of QoL analysis in neuro-oncology patients and think over whether the enhancement of symptoms and deterioration of QoL are associated with the tumor progression [34].

This issue is described in most detail in a recent publication written by a powerful group of the leading world neuro-oncologists. It is a multi-centre study that includes a numerous cohort of 5539 patients with gliomas (64% of them have GB), in who QoL during the PFS period was analyzed and the factors associated with QoL deterioration were determined using QLQ-C30

рове дослідження включає багаточисленну вибірку 5539 пацієнтів з гліомами (з них 64% випадків ГБ), у яких за допомогою опитувальника QLQ-C30 та BN20 було проаналізовано ЯЖ протягом періоду виживання без прогресії та визначено фактори, пов'язані з погіршенням ЯЖ [35]. Встановлено, що майже в половині (47%) випадків спостерігалось погіршення пов'язаної зі здоров'ям ЯЖ протягом безпрогресивного періоду. Лише рівень функціональної спроможності був пов'язаний з погіршенням ЯЖ на статистично значущому та клінічно значущому рівні. Крім функціональної спроможності, кілька інших факторів, включаючи літній вік, чоловіча стать і діагноз ГБ, були незалежно пов'язані з погіршенням певних шкал ЯЖ. Однак ступінь погіршення не вважався клінічно значущим. Визначено, що лікування не було незалежно пов'язане з погіршенням ЯЖ протягом періоду без прогресування. Втім, застосування деяких методів лікування, окрім ПТ, було пов'язане зі статистично значущим, але не клінічно значущим погіршенням ЯЖ. А саме, хіміотерапія та поєднання хіміотерапії з інгібіторами ангиогенезу були пов'язані з погіршенням у фізичному функціонуванні на статистично значущому, але не клінічно значущому рівні.

Ця робота є вкрай важливою для нейроонкологів, оскільки на багаточисельній вибірці із застосуванням потужних методів статистичного аналізу досліджує, чи можна підтримувати ЯЖ пацієнтів з гліомою протягом періоду без прогресування. Визначено, які саме соціально-демографічні та клінічні фактори незалежно пов'язані з погіршенням ЯЖ протягом періоду без прогресування. Важливим висновком є те, що безпосередньо лікування не було незалежно пов'язане з погіршенням ЯЖ пацієнта протягом періоду без прогресування. Зафіксовано, що «час до погіршення ЯЖ» (це поняття виключає прогресію пухлини як подію, і таким чином, краще відображає можливий вплив на ЯЖ несприятливих ефектів) був довшим, ніж «виживаність без погіршення ЯЖ» (це поняття включає погіршення ЯЖ, прогресію пухлини або смерть пацієнта) у переважній більшості (85–92%) включених до аналізу клінічних випробувань. Це свідчить про важливість прогресування гліоми як ключової події, що спричиняє зниження ЯЖ.

Вище наведені дані засвідчують, що аналіз ЯЖ є необхідною складовою оцінки результатів лікування пацієнтів з ГБ та більш широко залучається до сучасних нейроонкологічних досліджень. Відповідно, наше дослідження узгоджується з актуальною проблематикою сучасної нейроонкології та радіаційної онкології.

Ми провели внутрішньогруповий та міжгруповий статистичний аналіз показників ЯЖ для груп СПТ та ГПТ, який продемонстрував динаміку визначених у роботі зміни показників ЯЖ протягом післяпроменевого періоду та засвідчив перевагу гіпофракційного режиму опромінення в досліджуваній когорті. Тобто, пацієнти з ГБ, яким застосовувалася ГПТ, мали статистично значуще вищу ЯЖ за оціненими в роботі показниками, а саме за шкалою ГСЗ та доменами втоми і безсоння.

До основних обмежень нашої роботи слід віднести обмежений термін спостереження та кількості пацієнтів у групі стандартного фракціонування, відсутність даних щодо ЯЖ перед опроміненням та даних, які були б отримані за допомогою інших шкал

and BN20 [35]. It was established that almost half (47%) of the patients experienced deterioration of health-related QoL during the PFS period. Only the level of functional ability was associated with deterioration of QoL at the statistically significant and clinically significant level. Apart from the functional ability, several other factors, including elderly age, male sex, and diagnosis of GB, were independently associated with deterioration of certain QoL scales. However, the degree of deterioration was not considered statistically significant. It was determined that treatment was not independently associated with deterioration of QoL during the PFS period. Nevertheless, the use of some treatment methods apart from RT was associated with statistically significant but not clinically significant deterioration of QoL, namely chemotherapy and the combination of chemotherapy with angiogenesis inhibitors were associated with deterioration of physical functioning at the statistically significant but not clinically significant level.

This study is vitally important for neuro-oncologists because it researches the issue of whether there is a possibility to maintain QoL of patients with glioma during the PFS period on a numerous cohort of patients using powerful methods of statistical analysis. It was determined which exact social demographic and clinical factors were independently associated with deterioration of QoL during the PFS period. An important conclusion is the fact that the treatment was not directly independently associated with deterioration of QoL of the patients during the PFS period. It was noted that «the time before deterioration of QoL» (this term excludes tumor progression as an event and thus depicts the possible impact of unfavorable effects on QoL in a better way) was longer than «survival without deterioration of QoL» (this term includes deterioration of QoL, tumor progression, or death of the patient) in the overwhelming majority (85–92%) of the patients included in analysis of the clinical trials. It indicates the importance of glioma progression as a key event that leads to deterioration of QoL.

The abovementioned data prove that the analysis of QoL is an essential part of the assessment of treatment results of patients with GB and is more widely implemented in modern neuro-oncology studies. Consequently, our study is concerned with currently important problems of modern neuro-oncology and radiation oncology.

We performed an intragroup and an intergroup statistical analysis of QoL parameters for SRT and HRT groups that demonstrated the changes of studied parameters of QoL over time during the postradiation period and showed the advantage of hypofractionated treatment regimen in the studied cohort, i.e., patients with GB who received HRT had statistically significantly higher QoL according to the studied parameters, namely GHS scale and domains of fatigue and insomnia.

The main limitations of our study are the limited follow-up period, the limited number of patients in the group of standard fractionation, and the absence of data on QoL before treatment and the data that would be received using other scales of the EORTC QLQ-C30. We believe that further studies on the analysis of QoL of neuro-oncology patients are of great importance. It is necessary to study impact of different factors (age, functional status, comorbidity, molecular status of the tumor, different variants of multimodal therapy, etc.) on QoL, especially those directly associated with radiation

опитувальника EORTC QLQ-C30. Ми вважаємо, що подальші дослідження, присвячені аналізу ЯЖ нейроонкологічних пацієнтів, є вкрай важливими. Варто дослідити вплив на ЯЖ різних факторів (вік, функціональний статус, коморбідність, молекулярний статус пухлини, різні варіанти мультимодальної терапії, тощо), особливо тих, що безпосередньо пов'язані з променевою лікуванням, зокрема, різних режимів гіпофракціонування (наприклад, середньої інтенсивності гіпофракціонування проти ультрагіпофракціонування/стереотаксичної радіохірургії), об'єму мішені опромінення, локалізації ділянки опромінення в головному мозку, ступеню радіаційного навантаження на критичні структури мозку. Цікавим є визначення певних клінічних ознак/симптомів «продрому» зниження ЯЖ в ранньому післяпроменевому періоді, особливо в тих випадках, коли в пізньому післяпроменевому періоді ЯЖ значно знижується, оскільки це пов'язано саме з дозовим навантаженням. Це дозволило б виділяти пацієнтів «під ризиком» щодо зниження ЯЖ у післяпроменевому періоді та вдосконалити заходи щодо збереження ЯЖ пацієнтів з ГБ після агресивного мультимодального лікування.

Враховуючи вищезазначене, отримані нами результати можна вважати такими, що підтверджують доцільність більш широкого застосування гіпофракційних режимів ПТ у пацієнтів з ГБ. Оскільки вони демонструють відсутність переваги стандартного режиму ПТ як в онкологічних результатах [25], так і щодо збереження ЯЖ.

ВИСНОВКИ

Запропонований режим ГПТ для пацієнтів із вперше діагностованою ГБ (СВД 52,5 Гр, підведена за 15 фракцій, РВД 3,5 Гр) може розглядатись як прийнятна альтернатива стандартній ПТ щодо впливу на ЯЖ, враховуючи наступне:

У групі ГПТ при порівнянні останнього та першого опитувань (12 проти 3 міс.) зареєстровано статистично значуще зниження рівня ЯЖ за всіма досліджуваними параметрами (шкала ГСЗ, домен втоми, домен безсоння).

У групі СПТ статистична різниця у ЯЖ між останнім та першим опитуваннями (12 проти 3 міс.) зареєстрована за шкалою ГСЗ та доменом втоми.

При аналізі груп СПТ і ГПТ окремо встановлено, що найбільш помітне зниження ЯЖ в обох групах спостерігалось при порівнянні результатів третього та другого опитувань (12 проти 6 міс.). При цьому статистично значуща різниця була зафіксована для всіх досліджуваних параметрів ЯЖ.

Найменш проявленою різниця у ЯЖ в обох групах виявилась при порівнянні другого і першого опитувань (6 проти 3 міс.): в групі СПТ зафіксовано статистично значуще зниження ЯЖ за доменом безсоння, в групі ГПТ – за доменом втоми.

Аналіз ЯЖ за результатами трьох послідовних опитувань через 3, 6 та 12 міс. після ПТ за шкалою ГСЗ, доменами втоми та безсоння опитувальника EORTC QLQ-C30 продемонстрував зниження ЯЖ пацієнтів як в групі стандартного режиму опромінення, так і в групі гіпофракційного режиму опромінення. Водночас зареєстровано статистично значущу перевагу групи

treatment, particularly different regimens of hypofractionation (for example, medium-intensity hypofractionation against ultrahypofractionation/stereotactic radiosurgery), volume of irradiation target, localization of the area of irradiation in the brain, degree of radiation load on critical structures of the brain. An interesting thing is determination of certain clinical features/symptoms of «prodrome» of deterioration of QoL in early postradiation period, especially in cases when QoL significantly deteriorates in late postradiation period, and how it is associated particularly with radiation load. It would allow «risk patients» to be distinguished based on deterioration of QoL in postradiation period and measures of QoL preservation for patients with GB after aggressive multimodal treatment to be improved.

Taking into consideration the abovementioned information, the results that we obtained could be considered as the ones that confirm the relevance of a wider use of hypofractionated regimens of RT in patients with GB because they demonstrate the absence of advantage of the standard regimen of RT in both oncological results [25] and preservation of QoL.

CONCLUSIONS

The proposed regimen of HRT for patients with primarily diagnosed GB (TRD of 52.5 Gy delivered in 15 fractions, with SRD of 3.5 Gy) may be considered an acceptable alternative to SRT in view of impact on QoL, taking into consideration the following:

In HRT group, the comparison of the last and the first survey (12 vs. 3 months) showed a statistically significant decrease in the level of QoL according to all the studied parameters (GHS scale, domain of fatigue, domain of insomnia).

In SRT group, statistical difference in QoL between the last and the first survey (12 vs. 3 months) was observed according to the GHS scale and domain of fatigue.

The separate analysis of SRT and HRT groups showed that the most significant deterioration of QoL in both groups was observed when comparing the results of the third and the second survey (12 vs. 6 months). Statistically significant difference was observed for all the studied parameters of QoL.

The least significant difference in QoL in both groups was observed when comparing the second and the first survey (6 vs. 3 months): in SRT group, a statistically significant decrease in QoL according to the domain of insomnia was observed, in HRT group – according to the domain of fatigue.

The analysis of QoL according to the results of three subsequent surveys 3, 6, and 12 months after RT according to the GHSS, domains of insomnia and fatigue of the EORTC QLQ-C30 demonstrated a decrease in QoL of patients in both SRT and HRT groups. At the same time, a statistically significant advantage

ГПТ над групою СПТ за всіма досліджуваними параметрами ЯЖ при порівнянні результатів опитування в усіх трьох точках.

of HRT group over SRT group in all studied parameters of SRT was observed when the results of three subsequent surveys were compared.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

1. Valerius A.R., Webb L.M., Sener U. Novel Clinical Trials and Approaches in the Management of Glioblastoma. *Current oncology reports*. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11912-024-01519-4>
2. Wu W., Klockow J.L., Zhang M., Lafortune F., Chang E., Jin L. et al. Glioblastoma multiforme (GBM): An overview of current therapies and mechanisms of resistance. *Pharmacological research*. 2021. Vol. 171. 105780 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105780>
3. Corrigan K.L., Reeve B.B., Salsman J.M., Siembida E.J., Smith G.L., Swartz M.C. et al. Patient-reported quality of life in adolescents and young adults with cancer who received radiation therapy. *Cancer medicine*. 2023; Vol. 12. P. 14157–14170. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.6082>
4. Valentini V., Boldrini L., Mariani S., Massacesi M. Role of radiation oncology in modern multidisciplinary cancer treatment. *Molecular oncology*. 2020. Vol. 14. P. 1431–1441. DOI: <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12712>
5. Mee T., Kirkby N.F., Defourny N.N., Kirkby K.J., Burnet N.G. The use of radiotherapy, surgery and chemotherapy in the curative treatment of cancer: results from the FORTY (Favourable Outcomes from RadioTherapy) project. *The British journal of radiology*. 2023. Vol. 96. 20230334 p. DOI: <https://doi.org/10.1259/bjr.20230334>
6. Khan L., Soliman H., Sahgal A., Perry J., Xu W., Tsao M.N. External beam radiation dose escalation for high grade glioma. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2020. Vol. 5. CD011475 p. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011475.pub3>
7. Saeed H., Tseng Y.D., Lo S.S. Narrative review of palliative hypofractionated radiotherapy for high grade glioma. *Annals of palliative medicine*. 2021. Vol. 10. P. 846–862. DOI: <https://doi.org/10.21037/apm-20-1246>
8. Frosina G. Radiotherapy of high-grade gliomas: dealing with a stalemate. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2023; Vol. 190. 104110 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.104110>
9. Kunkler I.H., Audisio R., Belkacemi Y., Betz M., Gore E., Hoffe S et al. Review of current best practice and priorities for research in radiation oncology for elderly patients with cancer: the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) task force. *Annals of oncology*. 2014. Vol. 25. P. 2134–2146. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl104>
10. Sung S-Y., Song J.H., Kim B.H., Kwak Y-K., Kim K.S., Yoo G.S et al. Evidence-based clinical recommendations for hypofractionated radiotherapy: exploring efficacy and safety – Part 1. Brain and head and neck. *Radiation oncology journal*. 2024. Vol. 42. P. 17–31. DOI: <https://doi.org/10.3857/roj.2023.00899>
11. Kougoumtzopoulou A., Syrigos N., Zygogianni A., Georgakopoulos I., Platoni K., Patatoukas G et al. Comprehensive 3DCRT Hypofractionated Radiotherapy Schedule for Localized Prostate Adenocarcinoma in the Era of IMRT: Dosimetric and Endoscopic Analysis. *Cancers*. 2024. Vol. 16. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers16061192>
12. Chidley P., Shanker M., Phillips C., Haghighi N., Pinkham M.B., Whittle J.R et al. Moderately hypofractionated versus conventionally fractionated radiation therapy with temozolomide for young and fit patients with glioblastoma: an institutional experience and meta-analysis of literature. *Journal of neuro-oncology*. 2022. Vol. 160. P. 361–374. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-022-04151-z>
13. Kim N., Shin H., Lim D.H., Nam D-H., Lee J-I., Seol H.J et al. Treatment Outcomes after Dose-Escalated Moderately Hypofractionated Radiotherapy for Frail Patients with High-Grade Glioma. *Cancers*. 2023. Vol. 16. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers16010064>
14. Tong E., Horsley P., Wheeler H., Wong M., Venkatesha V., Chan J et al. Hypofractionated re-irradiation with bevacizumab for relapsed chemorefractory glioblastoma after prior high dose radiotherapy: a feasible option for patients with large-volume relapse. *Journal of neuro-oncology*. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-024-04643-0>
15. Fayers P., Aaronson N.K., Bjordal K., Sullivan M. EORTC QLQ-C30 scoring manual. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, 1995. URL: <https://abdn.pure.elsevier.com/en/publications/eortc-qlqc30-scoring-manual-2>
16. Taphoorn M.J.B., Stupp R., Coens C., Osoba D., Kortmann R., van den Bent M.J et al. Health-related quality of life in patients with glioblastoma: a randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology*. 2005. Vol. 6. P. 937–944. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70432-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70432-0)
17. Minniti G., Scaringi C., Baldoni A., Lanzetta G., De Sanctis V., Esposito V et al. Health-Related Quality of Life in Elderly Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Treated With Short-Course Radiation Therapy Plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2013. Vol. 86. P. 285–291. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.02.013>
1. Valerius AR, Webb LM, Sener U. Novel Clinical Trials and Approaches in the Management of Glioblastoma. *Current oncology reports*. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11912-024-01519-4>
2. Wu W, Klockow JL, Zhang M, Lafortune F, Chang E, Jin L et al. Glioblastoma multiforme (GBM): An overview of current therapies and mechanisms of resistance. *Pharmacological research*. 2021;171:105780. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105780>
3. Corrigan KL, Reeve BB, Salsman JM, Siembida EJ, Smith GL, Swartz MC et al. Patient-reported quality of life in adolescents and young adults with cancer who received radiation therapy. *Cancer medicine*. 2023;12:14157–70. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.6082>
4. Valentini V, Boldrini L, Mariani S, Massacesi M. Role of radiation oncology in modern multidisciplinary cancer treatment. *Molecular oncology*. 2020;14:1431–41. DOI: <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12712>
5. Mee T, Kirkby NF, Defourny NN, Kirkby KJ, Burnet NG. The use of radiotherapy, surgery and chemotherapy in the curative treatment of cancer: results from the FORTY (Favourable Outcomes from RadioTherapy) project. *The British journal of radiology*. 2023;96:20230334. DOI: <https://doi.org/10.1259/bjr.20230334>
6. Khan L, Soliman H, Sahgal A, Perry J, Xu W, Tsao MN. External beam radiation dose escalation for high grade glioma. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2020;5:CD011475. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011475.pub3>
7. Saeed H, Tseng YD, Lo SS. Narrative review of palliative hypofractionated radiotherapy for high grade glioma. *Annals of palliative medicine*. 2021;10:846–62. DOI: <https://doi.org/10.21037/apm-20-1246>
8. Frosina G. Radiotherapy of high-grade gliomas: dealing with a stalemate. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2023;190:104110. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.104110>
9. Kunkler IH, Audisio R, Belkacemi Y, Betz M, Gore E, Hoffe S et al. Review of current best practice and priorities for research in radiation oncology for elderly patients with cancer: the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) task force. *Annals of oncology*. 2014;25:2134–46. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl104>
10. Sung S-Y, Song JH, Kim BH, Kwak Y-K, Kim KS, Yoo GS et al. Evidence-based clinical recommendations for hypofractionated radiotherapy: exploring efficacy and safety – Part 1. Brain and head and neck. *Radiation oncology journal*. 2024;42:17–31. DOI: <https://doi.org/10.3857/roj.2023.00899>
11. Kougoumtzopoulou A, Syrigos N, Zygogianni A, Georgakopoulos I, Platoni K, Patatoukas G et al. Comprehensive 3DCRT Hypofractionated Radiotherapy Schedule for Localized Prostate Adenocarcinoma in the Era of IMRT: Dosimetric and Endoscopic Analysis. *Cancers*. 2024;16. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers16061192>
12. Chidley P, Shanker M, Phillips C, Haghighi N, Pinkham MB, Whittle JR et al. Moderately hypofractionated versus conventionally fractionated radiation therapy with temozolomide for young and fit patients with glioblastoma: an institutional experience and meta-analysis of literature. *Journal of neuro-oncology*. 2022;160:361–74. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-022-04151-z>
13. Kim N, Shin H, Lim DH, Nam D-H, Lee J-I, Seol HJ et al. Treatment Outcomes after Dose-Escalated Moderately Hypofractionated Radiotherapy for Frail Patients with High-Grade Glioma. *Cancers*. 2023;16. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers16010064>
14. Tong E, Horsley P, Wheeler H, Wong M, Venkatesha V, Chan J et al. Hypofractionated re-irradiation with bevacizumab for relapsed chemorefractory glioblastoma after prior high dose radiotherapy: a feasible option for patients with large-volume relapse. *Journal of neuro-oncology*. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-024-04643-0>
15. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Sullivan M. EORTC QLQ-C30 scoring manual. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, 1995. URL: <https://abdn.pure.elsevier.com/en/publications/eortc-qlqc30-scoring-manual-2>
16. Taphoorn MJB, Stupp R, Coens C, Osoba D, Kortmann R, van den Bent MJ et al. Health-related quality of life in patients with glioblastoma: a randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology*. 2005;6:937–44. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70432-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70432-0)
17. Minniti G, Scaringi C, Baldoni A, Lanzetta G, De Sanctis V, Esposito V et al. Health-Related Quality of Life in Elderly Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Treated With Short-Course Radiation Therapy Plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2013;86:285–91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.02.013>

18. Kumar N., Kumar R., Sharma S.C., Mukherjee A., Khandelwal N., Tripathi M et al. Impact of volume of irradiation on survival and quality of life in glioblastoma: a prospective, phase 2, randomized comparison of RTOG and MDACC protocols. *Neuro-oncology practice*. 2020. Vol. 7. P. 86–93. DOI: <https://doi.org/10.1093/nop/npz024>
19. Baba M.A., Adali N. Neurocognitive state and quality of life of patients with glioblastoma in Mediterranean countries: a systematic review. *Annals of palliative medicine*. 2021. Vol. 10. P. 11980–11993. DOI: <https://doi.org/10.21037/apm-21-1900>
20. Brownlee K.A. *Statistical Theory and Methodology in Science and Engineering*. Krieger Publishing Company; 1984. URL: https://play.google.com/store/books/details?id=e2E_AQAIAIAAJ
21. Hurnstein R.J., Loveland D.H., Cable C. Natural concepts in pigeons. *Journal of experimental psychology. Animal behavior processes*. 1976. Vol. 2. P. 285–302. DOI: <https://doi.org/10.1037/0097-7403.2.4.285>
22. of Health USD, Services H, Others. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). *National Institutes of Health, National Cancer Institute*. 2019.
23. Rajit D., Johnson A., Callander E., Teede H., Enticott J. Learning health systems and evidence ecosystems: a perspective on the future of evidence-based medicine and evidence-based guideline development. *Health research policy and systems*. 2024. Vol. 22. 4 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12961-023-01095-2>
24. Tringale M., Stephen G., Boylan A-M., Heneghan C. Integrating patient values and preferences in healthcare: a systematic review of qualitative evidence. *BMJ Open*. 2022. Vol. 12. e067268 p. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-067268>
25. Gryazov A.B., Glavatskyi O.Y., Chuvasheva O.Y., Zemskova O.V., Andriichenko O.G., Kruchok I.V et al. Hypofractionated radiotherapy of patients with glioblastoma: the first experience in Ukraine and prospects view. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2023. Vol. 29. P. 38–47. DOI: <https://doi.org/10.25305/unj.270580>
26. Ohno M., Miyakita Y., Takahashi M., Igaki H., Matsushita Y., Ichimura K et al. Survival benefits of hypofractionated radiotherapy combined with temozolomide or temozolomide plus bevacizumab in elderly patients with glioblastoma aged ≥ 75 years. *Radiation oncology*. 2019. Vol. 14. 200 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1389-7>
27. Weller M., van den Bent M., Preusser M., Le Rhun E., Tonn J.C., Minniti G et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nature reviews. Clinical oncology*. 2021. Vol. 18. P. 170–186. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00447-z>
28. Baviskar Y., Likonda B., Pant S., Mokai S., Pawar A., Dasgupta A et al. Short-course Palliative Hypofractionated Radiotherapy in Patients with Poor-prognosis High-grade Glioma: Survival and Quality of Life Outcomes from a Prospective Phase II Study. *Clinical oncology*. 2023. Vol. 35. e573–e581. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2023.07.001>
29. Arakawa Y., Mineharu Y., Uto M., Mizowaki T. Optimal managements of elderly patients with glioblastoma. *Japanese journal of clinical oncology*. 2022. Vol. 52. P. 833–842. DOI: <https://doi.org/10.1093/jjco/hyac075>
30. Melo S.M de, Marta G.N., Latorraca C de O.C., Martins C.B., Efthimiou O., Riera R. Hypofractionated radiotherapy for newly diagnosed elderly glioblastoma patients: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2021. Vol. 16. e0257384 p. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257384>
31. Chinot O.L., Wick W., Mason W., Henriksson R., Saran F., Nishikawa R et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *The New England journal of medicine*. 2014. Vol. 370. P. 709–722. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308345>
32. Wick W., Krendyukov A., Junge K., Höger T., Fricke H. Longitudinal analysis of quality of life following treatment with Asunerecept plus reirradiation versus reirradiation in progressive glioblastoma patients. *Journal of neuro-oncology*. 2019. Vol. 145. P. 531–540. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03320-x>
33. Maitre P., Gupta T., Maitre M., Goda J., Krishnatry R., Chatterjee A et al. Prospective Longitudinal Assessment of Quality of Life and Activities of Daily Living as Patient-Reported Outcome Measures in Recurrent/Progressive Glioma Treated with High-dose Salvage Re-irradiation. *Clinical oncology*. 2021. Vol. 33. P. e155–e165. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.08.011>
34. Marosi C., Urbanic Purkart T. Does increase of symptoms mean progression? *Neuro-oncology*. 2022. P. 2170–2171. DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac218>
35. Coomans M.B., Dirven L., Aaronson N., Baumert B.G., van den Bent M., Bottomley A et al. Factors associated with health-related quality of life (HRQoL) deterioration in glioma patients during the progression-free survival period. *Neuro-oncology*. 2022. Vol. 24. P. 2159–2169. DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac097>
18. Kumar N, Kumar R, Sharma SC, Mukherjee A, Khandelwal N, Tripathi M et al. Impact of volume of irradiation on survival and quality of life in glioblastoma: a prospective, phase 2, randomized comparison of RTOG and MDACC protocols. *Neuro-oncology practice*. 2020;7:86–93. DOI: <https://doi.org/10.1093/nop/npz024>
19. Baba MA, Adali N. Neurocognitive state and quality of life of patients with glioblastoma in Mediterranean countries: a systematic review. *Annals of palliative medicine*. 2021;10:11980–93. DOI: <https://doi.org/10.21037/apm-21-1900>
20. Brownlee KA. *Statistical Theory and Methodology in Science and Engineering*. Krieger Publishing Company; 1984. URL: https://play.google.com/store/books/details?id=e2E_AQAIAIAAJ
21. Hurnstein RJ, Loveland DH, Cable C. Natural concepts in pigeons. *Journal of experimental psychology. Animal behavior processes*. 1976;2:285–302. DOI: <https://doi.org/10.1037/0097-7403.2.4.285>
22. of Health USD, Services H, Others. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). *National Institutes of Health, National Cancer Institute*. 2019.
23. Rajit D, Johnson A, Callander E, Teede H, Enticott J. Learning health systems and evidence ecosystems: a perspective on the future of evidence-based medicine and evidence-based guideline development. *Health research policy and systems*. 2024;22:4. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12961-023-01095-2>
24. Tringale M, Stephen G, Boylan A-M, Heneghan C. Integrating patient values and preferences in healthcare: a systematic review of qualitative evidence. *BMJ Open*. 2022;12:e067268. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-067268>
25. Gryazov AB, Glavatskyi OY, Chuvasheva OY, Zemskova OV, Andriichenko OG, Kruchok IV et al. Hypofractionated radiotherapy of patients with glioblastoma: the first experience in Ukraine and prospects view. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2023;29:38–47. DOI: <https://doi.org/10.25305/unj.270580>
26. Ohno M, Miyakita Y, Takahashi M, Igaki H, Matsushita Y, Ichimura K et al. Survival benefits of hypofractionated radiotherapy combined with temozolomide or temozolomide plus bevacizumab in elderly patients with glioblastoma aged ≥ 75 years. *Radiation oncology*. 2019;14:200. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1389-7>
27. Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nature reviews. Clinical oncology*. 2021;18:170–86. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00447-z>
28. Baviskar Y, Likonda B, Pant S, Mokai S, Pawar A, Dasgupta A et al. Short-course Palliative Hypofractionated Radiotherapy in Patients with Poor-prognosis High-grade Glioma: Survival and Quality of Life Outcomes from a Prospective Phase II Study. *Clinical oncology*. 2023;35:e573–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2023.07.001>
29. Arakawa Y, Mineharu Y, Uto M, Mizowaki T. Optimal managements of elderly patients with glioblastoma. *Japanese journal of clinical oncology*. 2022;52:833–42. DOI: <https://doi.org/10.1093/jjco/hyac075>
30. Melo SM de, Marta GN, Latorraca C de OC, Martins CB, Efthimiou O, Riera R. Hypofractionated radiotherapy for newly diagnosed elderly glioblastoma patients: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16:e0257384. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257384>
31. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *The New England journal of medicine*. 2014;370:709–22. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308345>
32. Wick W, Krendyukov A, Junge K, Höger T, Fricke H. Longitudinal analysis of quality of life following treatment with Asunerecept plus reirradiation versus reirradiation in progressive glioblastoma patients. *Journal of neuro-oncology*. 2019;145:531–40. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03320-x>
33. Maitre P, Gupta T, Maitre M, Goda J, Krishnatry R, Chatterjee A et al. Prospective Longitudinal Assessment of Quality of Life and Activities of Daily Living as Patient-Reported Outcome Measures in Recurrent/Progressive Glioma Treated with High-dose Salvage Re-irradiation. *Clinical oncology*. 2021;33:e155–65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.08.011>
34. Marosi C, Urbanic Purkart T. Does increase of symptoms mean progression? *Neuro-oncology*. 2022;2170–1. DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac218>
35. Coomans MB, Dirven L, Aaronson N, Baumert BG, van den Bent M, Bottomley A et al. Factors associated with health-related quality of life (HRQoL) deterioration in glioma patients during the progression-free survival period. *Neuro-oncology*. 2022;24:2159–69. DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac097>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Якість життя є важливим чинником прийняття клінічних рішень. Тому в нейроонкології зростає актуальність досліджень, що присвячені аналізу якості життя пацієнтів із

Quality of life is an important factor for clinical decision-making. Therefore, the relevance of neuro-oncology studies concerned with analysis of quality of life of patients with brain tumors

новоутвореннями головного мозку. Гіпофракційна променева терапія продемонструвала зіставлювані за виживаністю та променевою токсичністю результати у пацієнтів з гліобластомою. Водночас, вплив різних режимів опромінення на якість життя нейроонкологічних пацієнтів залишається недостатньо вивченим. Зіставлення різних видів лікування за оцінкою впливу на якість життя дозволяє обирати найбільш оптимальну терапію за умови відсутності значущої різниці у виживаності та токсичності методів, що порівнюються. Тому сучасні нейроонкологи мають більш активно опанувати відповідний аналітичний інструментарій та включати якість життя до первинних кінцевих точок майбутніх проспективних досліджень.

increases. Hypofractionated radiation therapy demonstrated comparable results of patients with glioblastoma according to survival and radiation toxicity. At the same time, the impact of different regimens of radiation on the quality of life of neuro-oncology patients remains insufficiently studied. Comparison of different types of treatment according to the assessment of impact on the life quality allows the most optimal therapy to be chosen, provided the absence of significant difference in survival and toxicity of the compared methods. Thus, modern neuro-oncologists should master the range of respective analytical tools and include quality of life in primary endpoints of future prospective studies.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

The authors declare no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Financed by the state budget of Ukraine

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Главацький Олександр Якович – доктор медичних наук, професор, начальник відділу ад'ювантних методів лікування при пухлинах центральної нервової системи Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України»; вул. Платона Майбороди, буд. 32, м. Київ, Україна, 04050;

e-mail: oleksandr.glavatskyi@gmail.com
тел.: +38 (067) 466-34-73

Внесок автора: концепція дослідження, загальне керування проектом.

Грязов Андрій Борисович – доктор медичних наук, старший дослідник, завідувач відділення радіонейрохірургії Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України»; вул. Платона Майбороди, буд. 32, м. Київ, Україна, 04050;

e-mail: grandoc61@gmail.com
тел.: +38 (097) 280-71-50

Внесок автора: збір даних, концепція дослідження.

Чувашова Ольга Юріївна – доктор медичних наук, старший науковий співробітник, начальник відділу нейрорадіології та радіонейрохірургії Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України»; вул. Платона Майбороди, буд. 32, м. Київ, Україна, 04050;

e-mail: cho72@ukr.net
тел.: +38 (050) 331-45-52

Внесок автора: концепція дослідження.

Кручок Ірина Володимирівна – кандидат медичних наук, лікар з променевої терапії відділення радіонейрохірургії, науковий співробітник відділу нейрорадіології та радіонейрохірургії Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України»; вул. Платона Майбороди, буд. 32, м. Київ, Україна, 04050;

e-mail: kruchokirina86@gmail.com
тел.: +38 (097) 696-91-10

Внесок автора: збір даних.

Glavatskyi Oleksandr Yakovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Adjuvant Treatment of CNS Tumors of the State Institution «Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 32 Platona Mayborody Str., Kyiv, Ukraine, 04050;

e-mail: oleksandr.glavatskyi@gmail.com
tel.: +38 (067) 466-34-73

Author contribution: developing the research concept; general project management.

Gryazov Andrii Borisovich – Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of Department of Radioneurosurgery of the State Institution «Romodanov Neurosurgery Institute National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 32 Platona Mayborody Str., Kyiv, Ukraine, 04050;

e-mail: grandoc61@gmail.com
tel.: +38 (097) 280-71-50

Author contribution: collecting data, development of the research concept.

Chuvashova Olga Yuriivna – Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of the Department of Neuroradiology and Radioneurosurgery of the State Institution «Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 32 Platona Mayborody Str., Kyiv, Ukraine, 04050;

e-mail: cho72@ukr.net
tel.: +38 (050) 331-45-52

Author contribution: development of the research concept.

Kruchok Iryna Volodymyrivna – Candidate of Medical Sciences, Radiation Therapist, Department of Radioneurosurgery, Department of Neuroradiology and Radioneurosurgery of the State Institution «Romodanov Neurosurgery Institute National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 32 Platona Mayborody Str., Kyiv, Ukraine, 04050;

e-mail: kruchokirina86@gmail.com
tel.: +38 (097) 696-91-10

Author contribution: collecting data.

Хмельницький Геннадій Владиславович – кандидат медичних наук, нейрохірург, науковий співробітник відділу ад'ювантних методів лікування при пухлинах центральної нервової системи Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України»; вул. Платона Майбороди, буд. 32, м. Київ, Україна, 04050;
e-mail: kh31_g@hotmail.com
тел.: +38 (067) 900-19-69

Внесок автора: збір даних.

Старенький Віктор Петрович – доктор медичних наук, професор, завідувач відділення променевої терапії Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: starenkiy.victor@gmail.com
тел.: +38(067) 578-21-47

Внесок автора: концепція дослідження, інтерпретація результатів.

Стулей Володимир Анатолійович – кандидат фізико-математичних наук, доцент кафедри штучного інтелекту Інституту прикладного системного аналізу Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» Міністерства освіти і науки України; просп. Перемоги, буд. 37-А, м. Київ, Україна, 03056;
e-mail: stuley.volodymyr@ill.kpi.ua
тел.: +38 (067) 614-52-51

Внесок автора: статистичний аналіз результатів дослідження, інтерпретація результатів.

Земскова Оксана Володимирівна – кандидат медичних наук, лікар з променевої терапії відділення радіонейрохірургії, науковий співробітник відділу ад'ювантних методів лікування при пухлинах центральної нервової системи Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України»; вул. Платона Майбороди, буд. 32, м. Київ, Україна, 04050;
e-mail: oxzemszkova@gmail.com
тел.: +38 (095) 575-05-75

Внесок автора: розробка концепції та дизайну дослідження; збір даних; інтерпретація результатів; написання статті.

Khmelnitskyi Hennadii Vladislavovich – Candidate of Medical Sciences, Neurosurgeon, Department of Adjuvant Treatment of CNS Tumors, The State Institution «Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 32 Platona Mayborody Str., Kyiv, Ukraine, 04050;
e-mail: kh31_g@hotmail.com
tel.: +38 (067) 900-19-69

Author contributions: collecting data.

Starenkiy Viktor Petrovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Radiology Department, State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: starenkiy.victor@gmail.com
tel.: +38(067) 578-21-47

Author contributions: development of the research concept; the interpretation of the results.

Stuley Volodymyr Anatoliyovich – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor, Department of Artificial Intelligence, Institute for Applied Systems Analysis National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute» of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 37-A, Peremohy Ave., Kyiv, Ukraine, 03056;
e-mail: stuley.volodymyr@ill.kpi.ua
tel.: +38 (067) 614-52-51

Author's contribution: statistical data processing; the interpretation of the results.

Zemskova Oksana Volodymyrivna – Candidate of Medical Sciences, Radiation Therapist, Department of Adjuvant Treatment of CNS Tumors, Radioneurosurgery Department of the State Institution «Romodanov Neurosurgery Institute National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 32 Platona Mayborody Str., Kyiv, Ukraine, 04050;
e-mail: oxzemszkova@gmail.com
tel.: +38 (095) 575-05-75

Author's contribution: the concept and design of research, data collection, interpretation of the results, writing an article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
17.04.2024

Отримано після рецензування
Received after review
15.05.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
11.06.2024

Опубліковано
Published
18.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.164-175>
УДК: 616.831-005-036.1-036.82-092-018.74



Зв'язок між атеросклерозом сонних артерій та локалізацією ішемічного інсульту

Абдуллаєв Р.Я., <https://orcid.org/0000-0002-8456-7332>, e-mail: rizvanabdullaiev@gmail.com
Єфіменко А.С., <https://orcid.org/0009-0008-5167-2807>, e-mail: coronar09@ukr.net
Сисун Л.А., <https://orcid.org/0009-0007-8114-4637>, e-mail: larysoon.kh.ua@gmail.com
Єфіменко С.Г., <https://orcid.org/0009-0002-4488-420X>, e-mail: aminocapron@gmail.com
Абдуллаєв Р.Р., <https://orcid.org/0009-0001-0998-4654>, e-mail: romanabdullaiev@gmail.com

Навчально-науковий інститут післядипломної освіти
Харківського національного медичного університету
Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

Relationship between carotid atherosclerosis and localization of ischemic stroke

Abdullaiev R.Ya., <https://orcid.org/0000-0002-8456-7332>, e-mail: rizvanabdullaiev@gmail.com
Yefimenko A.S., <https://orcid.org/0009-0008-5167-2807>, e-mail: coronar09@ukr.net
Sysun L.A., <https://orcid.org/0009-0007-8114-4637>, e-mail: larysoon.kh.ua@gmail.com
Yefimenko S.G., <https://orcid.org/0009-0002-4488-420X>, e-mail: aminocapron@gmail.com
Abdullaiev R.R., <https://orcid.org/0009-0001-0998-4654>, e-mail: romanabdullaiev@gmail.com

Education and Research Institute for Postgraduate Education
of Kharkiv National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

каротидні артерії, атеросклеротичні бляшки, каротидний стеноз, ультразвукове дослідження.

Для кореспонденції:

Абдуллаєв Різван Яеубович
Навчально-науковий інститут післядипломної освіти Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України;
просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: rizvanabdullaiev@gmail.com

© Абдуллаєв Р.Я., Єфіменко А.С.,
Сисун Л.А., Єфіменко С.Г.,
Абдуллаєв Р.Р., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Каротидний атеросклероз є основним чинником розвитку ішемічного інсульту. Визначення локалізації та структури атеросклеротичних бляшок, ступеня стенозу внутрішньої сонної артерії може допомогти прогнозувати розвиток порушень церебральної гемодинаміки за допомогою комплексного ультразвукового дослідження сонних артерій.

Мета роботи – ехографічно оцінити зв'язок між характером атеросклерозу сонних артерій та локалізацією ішемічного інсульту.

Матеріали та методи. У 127 пацієнтів (віком 37–74 роки, в середньому 56±7 років) з ішемічним інсультом (II), візуалізувалися атеросклеротичні бляшки в сонних артеріях, визначалися їх переважна локалізація, внутрішня структура та ступінь стенозу у двовимірному та кольоровому доплерівському режимі. Пацієнти з імовірним кардіоемболічним походженням інсульту були виключені з вибірки.

Результати та їх обговорення. Каротидний стеноз величиною >60% реєструвався у 23 (18,1±3,4%) хворих правобічним II та у 38 (30,0±4,1%) хворих з лівобічним II (p=0,04). При каротидному стенозі більше 60% середні арифметичні значення індексів V_{вса}/V_{зса} у хворих з правобічним ішемічним інсультом (ПІІ) 3,07±0,34 та у хворих з лівобічним ішемічним інсультом (ЛІІ) – 3,21±0,45, на статистично значущому рівні вищі (p=0,01), ніж при стенозі <60%. Кальциновані бляшки у хворих з ПІІ реєструвалися у 3 (4,9±2,8%), а у хворих з ЛІІ – у 4 (6,6±3,2%) випадках, гомогенні бляшки – у 6 (9,8±3,8%) та у 7 (11,5±4,1%) випадках, гетерогенні бляшки – у 9 (14,8±4,5%) та у 13 (21,3±5,2%) випадках. Бляшки з виразкою було виявлено у 5 пацієнтів з ПІІ (8,2±3,5, %) та у 14 пацієнтів з ЛІІ (23,0±5,4%), що на статистично значущому рівні (p=0,01) частіше за виявлення кальцинованих бляшок при ЛІІ. У хворих з ЛІІ локалізація бляшок у проксимальному сегменті внутрішньої сонної артерії відзначалася у 21 (34,4±6,1%) випадку, що на статистично значущому рівні (p=0,04) частіше за інші відділи сонних артерій.

Висновки. Встановлено, що тяжкий каротидний стеноз при лівобічному ішемічному інсульті зустрічається на статистично значущому рівні частіше (p=0,04) за стеноз <60%, ніж при правобічному II.

Виразка (деструкція) бляшок є найбільш значущим фактором розвитку II і виявляється на статистично значущому рівні частіше за кальциновані бляшки (p=0,01) при ЛІІ.

У хворих з ЛІІ тяжкий каротидний стеноз у проксимальному відділі внутрішньої сонної артерії реєструється на статистично значущому рівні частіше (p=0,04), ніж в інших відділах сонних артерій.

При каротидному стенозі більше 60% середні арифметичні значення індексів V_{sca}/V_{zca} у хворих з ПІІ ($3,07 \pm 0,34$) та у хворих з ПІІІ ($3,21 \pm 0,45$), на статистично значущому рівні вищі ($p=0,01$), ніж при стенозі <60%.

Для цитування:

Абдуллаєв Р.Я., Єфіменко А.С., Сисун Л.А., Єфіменко С.Г., Абдуллаєв Р.Р. Зв'язок між атеросклерозом сонних артерій та локалізацією ішемічного інсульту. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2024. Т. 32. № 2. С. 164–175. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.164-175>

Key words:

carotid arteries, atherosclerotic plaques, carotid stenosis, ultrasound examination.

For correspondence:

Abdullaiev Rizvan Yagubovych
Education and Research Institute for Post-graduate Education of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine;
4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: rizvanabdullaiev@gmail.com

© *Abdullaiev R. Ya., Yefimenko A. S., Sysun L. A., Yefimenko S. G., Abdullaiev R. R., 2024*

ABSTRACT

Background. Carotid atherosclerosis is the main factor in the development of ischemic stroke. Determining the location and structure of atherosclerotic plaques and the degree of stenosis of the internal carotid artery can help to predict the development of cerebral hemodynamic disorders using a comprehensive ultrasound examination of the carotid arteries.

Purpose. To assess the relationship between the nature of atherosclerosis of the carotid arteries and the location of ischemic stroke by means of echography.

Materials and methods. In 127 patients (age 37–74 years, average 56 ± 7 years) with ischemic stroke (IS), atherosclerotic plaques in the carotid arteries were visualized, their predominant localization, internal structure and degree of stenosis were determined in two-dimensional and color Doppler modes.

Result. Carotid stenosis of >60% was recorded in 23 ($18.1 \pm 3.4\%$) patients with right-sided IS and in 38 ($30.0 \pm 4.1\%$) patients with left-sided IS (LSIS) ($p=0.04$). With carotid stenosis more than 60%, the V_{sca}/V_{zca} index in patients with RSIS was 3.07 ± 0.34 , and in patients with LSIS – 3.21 ± 0.45 , which was significantly ($p=0.01$) higher than in stenosis <60%. Calcified plaques in patients with RSIS were recorded in 3 ($4.9 \pm 2.8\%$), and in patients with LSIS – in 4 ($6.6 \pm 3.2\%$) cases, homogeneous plaques – in 6 ($9.8 \pm 3.8\%$) and in 7 ($11.5 \pm 4.1\%$) cases, heterogeneous plaques – in 9 ($14.8 \pm 4.5\%$) and 13 ($21.3 \pm 5.2\%$) cases, plaques with ulceration – in 5 ($8.2 \pm 3.5\%$) and 14 ($23.0 \pm 5.4\%$) cases, respectively. In patients with LSIS, localization of plaques in the proximal segment of the internal carotid artery in 21 ($34.4 \pm 6.1\%$) cases was observed to be significantly ($p=0.04$) more frequent than in other segments of carotid arteries.

Conclusions. It has been established that carotid stenosis of more than 60% in LSIS occurs significantly ($p=0.04$) more often than in right-sided ischemic stroke.

Ulceration (destruction) of plaques is the most significant factor in the development of IS and in the LSIS it is recorded significantly ($p=0.01$) more often than calcification. In patients with LSIS, severe carotid stenosis is recorded significantly ($p=0.04$) more often in the proximal section of the internal carotid artery.

The highest index V_{sca}/V_{zca} among patients with LSIS and RSIS with high reliability ($p=0.01$) is recorded in carotid stenosis of more than 60%, than <60%.

For citation:

Abdullaiev RYa, Yefimenko AS, Sysun LA, Yefimenko SG, Abdullaiev RR. Relationship between carotid atherosclerosis and localization of ischemic stroke. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2024;32(2):164–175. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.164-175>

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України та є фрагментом теми «Ультразвукова оцінка структурно-функціонального стану сонних і артерій нижніх кінцівок у пацієнтів з вперше виявленими факторами серцево-судинного ризику», номер державної реєстрації 0122U000022, прикладна, термін виконання 2021–2025 рр., керівник теми – доктор медичних наук, професор Р.Я. Абдуллаєв.

Relationship with academic programs, plans and themes

The article is a fragment of the planned research work of Education and Research Institute for Post-graduate Education Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine «Ultrasound assessment of the structural and functional state of carotid and lower limb arteries in patients with newly discovered cardiovascular risk factors», state registration number 0122U000022, applied, period for performance 2021–2025, led by Doctor of Medical Sciences, Professor R. Ya. Abdullaiev.

ВСТУП

INTRODUCTION

Атеросклероз сонних артерій є однією із основних причин ішемічного інсульту, а також маркером стану судинної системи та оцінки ризику. Крім ступеня локального стенозу сонних артерій, компоненти бляшок є важливими факторами їхньої нестабільності та подальшого ризику транзиторної ішемічної атаки або інсульту. Точна характеристика бляшок дозволяє виявити пацієнтів із високим ризиком цереброваскулярних порушень. Нестабільна бляшка характеризується наявністю в ній ділянок крововиливу, витонченої або дефектної фіброзної оболонки, що покриває багате на ліпіди некротичне ядро [1].

Незважаючи на наявність великої кількості методів візуалізації екстракраніального відділу сонних артерій, поки що остаточно не встановлено, який із них має бути золотим стандартом для визначення наявності атеросклерозу та оцінки його тяжкості [2]. Дослідження David Pakizer (2023) показують, що метод КТ має найбільшу точність для виявлення вразливих бляшок та їх характеристики, але не було виявлено статистично значущої різниці з результатами МРТ в оцінці характеру бляшок. За характеристикою стабільних бляшок КТ та МРТ показали майже однакову точність – 90% проти 89%, відповідно [3]. Результати інших досліджень показали, що точність КТ в оцінці нестабільності бляшок не така висока, як вказують інші дослідники [4].

За даними Murgia A.M. та співавт. (2020) порівняно з МРТ, КТ не може визначити всі компоненти нестабільності бляшок, водночас вона краще виявляє всі кальциновані бляшки [5]. Інші дослідники вважають, що виявлення ознак нестабільності бляшок за допомогою КТ допоможе прогнозувати 10-річний ризик серцево-судинних захворювань атеросклеротичного генезу [6, 7, 3].

Найбільш важким завданням в оцінці характеру атеросклеротичних бляшок є визначення порогової межі між їх стабільним і нестабільним станом, оскільки нестабільні бляшки вважаються потенційною причиною гострої ішемії головного мозку [8]. За даними Lechareas S. та співавт. (2016) одним з основних критеріїв нестабільності атеросклеротичної бляшки є ознака активного запалення в атеросклеротичній бляшці, які включають реєстрацію судин усередині бляшок або підвищення рівня С-реактивного білка, комплексу інтерлейкінів, мієлопероксидази, глутатіонпероксидази і т.ін. [9]. Було продемонстровано, що збільшення розміру великого некротичного ядра, багатого на ліпіди, і наявність тонкої розірваної фіброзної капсули підвищує ризик розвитку інсульту [10].

Ультразвукове зображення атеросклеротичних бляшок з урахуванням клінічної симптоматики дозволяє краще оцінити їхню стабільність або нестабільність, більш адекватно прогнозувати ризик розвитку порушення церебральної гемодинаміки [11, 12]. Оскільки мікропухирці є хорошими відбивачами ультразвуку і практично нейтральні для організму, вони можуть бути використані як контрастна речовина для візуалізації капілярного потоку всередині атеросклеротичних бляшок [13–19].

Мета дослідження – ехографічна оцінка зв'язку між характером атеросклерозу сонних артерій і локалізацією ішемічного інсульту.

Carotid atherosclerosis is one of the main causes of ischemic stroke, as well as a marker of the state of the vascular system and risk assessment. In addition to the degree of local carotid stenosis, plaque components are important factors in plaque instability and subsequent risk of transient ischemic attack or stroke. Accurate plaque characterization can help identify patients at high risk for cerebrovascular disease. An unstable plaque is characterized by the presence of areas of hemorrhage within it, a thinned or defective fibrous membrane covering the necrotic core with rich lipids [1].

Regardless of a large number of methods for visualizing the extracranial part of the carotid arteries, it has not yet been established which of them may be the gold standard for identifying of atherosclerosis and assessing its severity [2]. A study by David Pakizer (2023) showed that CT had the greatest accuracy for identifying advanced plaques and their characteristics, but there was no statistically significant difference from MRI in assessing the nature of plaques. In characterizing stable plaques, CT and MRI showed similar accuracy – 90% versus 89%, respectively [3]. The results of other studies have shown that the accuracy of CT in assessing plaque instability is not as high as other researchers have indicated [4].

According to Murgia A.M. et al. (2020) compared to MRI, CT cannot detect all components of plaque instability, but at the same time it is better at identifying all calcified plaques [5]. Other researchers believe that identifying signs of plaque instability using CT will help predict the 10-year risk of cardiovascular diseases of atherosclerotic origin [6, 7, 3].

The most difficult task in assessing the nature of atherosclerotic plaques is to determine the threshold boundary between their stable and unstable state, since unstable plaques are considered a potential cause of acute cerebral ischemia [8]. According to Lechareas S. et al. (2016) one of the main criteria for atherosclerotic plaque instability is the appearance of signs of active inflammation in the atherosclerotic plaque, which include registration of vessels inside the plaques or increased levels of C-reactive protein, interleukin complex, myeloperoxidase, glutathione peroxidase, etc. [9]. It has been demonstrated that increasing the size of a large lipid-rich necrotic core and the presence of a thin ruptured fibrous capsule increases the risk of stroke [10].

Ultrasound imaging of atherosclerotic plaques, taking into account clinical symptoms, makes it possible to better assess their stability or instability, and more adequately predict the risk of developing cerebral hemodynamic disorders [11, 12]. Since microbubbles are good reflectors of ultrasound and are practically neutral for the body, they can be used as a contrast agent to visualize capillary flow inside atherosclerotic plaques [13–19].

Objective – echographic assessment of the relationship between the nature of carotid atherosclerosis and the localization of ischemic stroke.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Проведено аналіз результатів ехографії екстракраніального відділу загальних та внутрішніх сонних артерій 127 пацієнтів з ішемічним інсультом (II). Діагноз II усім хворим було встановлено на основі даних клініко-інструментальних досліджень, зокрема, магнітно-резонансної томографії (МРТ). Вік хворих варіював у межах 37–74 роки (у середньому 56±7 років). Серед досліджуваних 69 (54,3±4,4%) чоловіків та 58 (45,7±4,4%) жінок. Було вивчено особливості атеросклеротичних бляшок з урахуванням локалізації інсульту. Правобічний II (ПІІ) діагностувався у 59 хворих, лівобічний II (ЛІІ) – у 68 хворих. Ехографія виконувалася на приладі Ultima з використанням лінійного датчика у діапазоні частот 5–10 МГц, МРТ – приладом Siemens Magnetron ST (0,33 Ті).

Для визначення достовірності відмінностей даних використовувався критерій χ^2 – хі-квадрат Пірсона, критерій Манна-Уїтні. При проведенні статистичного аналізу визначалися: середня величина параметрів (середнє арифметичне), їх стандартне відхилення, частота виявлення тих чи інших ультразвукових симптомів у відсотках. При величині $p < 0,05$ відмінність між порівнюваними групами вважалася такою, що є на статистично значущому рівні. Середні арифметичні та стандартні відхилення вказано у вигляді (M±SD).

The results of echography of the extracranial part of the common and internal carotid arteries of 127 patients with ischemic stroke (IS) were analyzed. The diagnosis of IS in all the patients was based on clinical and instrumental examinations, including magnetic resonance imaging (MRI). The age of the patients ranged from 37–74 years (average 56±7 years). Among the subjects, 69 (54.3±4.4%) were men and 58 (45.7±4.4%) women. The characteristics of atherosclerotic plaques were studied taking into account the location of the stroke. Right-sided IS (RSIS) was diagnosed in 59 patients, left-sided IS (LSIS) – in 68 patients. The echography was carried out on an Ultima device using a linear sensor in the frequency range of 5–10 MHz. the MRI – on the Siemens Magnetron ST (0,33 Tl).

To assess the reliability of the data, the non-parametric Mann–Whitney method and χ^2 criterion – Pearson chi-square, were used. Statistical analysis included mean values, standard deviation, percentages of frequencies of sonographic symptoms. The difference between the compared groups was considered statistically significant, when p value was <0.05. The mean and standard deviation values were presented as (M±SD).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Як видно з таблиці 1, у 17 хворих каротидний стеноз становив <30%, в 49 хворих – не більше 31–60%, у 61 хворого – >60%, відповідно. Каротидний стеноз <30% реєструвався у 7 (5,5±2,0%) хворих на ЛІІ, у 10 (7,9±2,4%) хворих на ПІІ, стеноз у межах 31–60% – у 23 (18,1±3,4%) і у 26 (20,5±3,6%) хворих, >60% – у 38 (30,0±4,1%) та у 23 (18,1±3,4%) хворих відповідно. Статистично значущий рівень відмінності ($p=0,04$) між ПІІ та ЛІІ був виявлений тільки при каротидному стенозі >60% (табл. 1).

As can be seen from Table 1, in 17 patients carotid stenosis was <30%, in 49 patients – within 31–60%, in 61 patients – >60%, respectively. Carotid stenosis <30% was recorded in 7 (5.5±2.0%) patients with LSIS, in 10 (7.9±2.4%) patients with RSIS, stenosis within 31–60% – in 23 (18.1±3.4%) and in 26 (20.5±3.6%) patients, >60% – in 38 (30.0±4.1%) and 23 (18.1±3.4%) of patients, respectively. A statistically significant difference ($p < 0.04$) between RSIS and LSIS was detected only with carotid stenosis >60% (Table 1).

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів за ступенем каротидного стенозу та локалізації ішемічного інсульту
Table 1. Distribution of patients according to the degree of carotid stenosis and localization of ischemic stroke

Ступінь каротидного стенозу Degree of carotid stenosis	Ішемічний інсульт / Ischemic stroke	
	Правобічний / Right-sided	Лівобічний / Left-sided
<30% (n=17)	10 (7,9±2,4%)	7 (5,5±2,0%)
31–60% (n=49)	26 (20,5±3,6%)	23 (18,1±3,4%)
>60% (n=61)	23 (18,1±3,4%)	38 (30,0±4,1%) $p < 0,05$
Всього / Total (n=127)	59	68

Каротидний стеноз понад 60% визначався як тяжкий і був розділений на 3 градації: 61–79%, 80–89% та >90% відповідно [20]. Правобічний ішемічний інсульт на тлі значного стенозу (>60%) виник у 23, лівобічний ішемічний інсульт – у 38 хворих ($p < 0,01$). Каротидний стеноз у межах 61–79% спостерігався у 10 (16,4±4,7%) хворих з ПІІ та у 24 (39,3±6,3%) хворих з ЛІІ ($P < 0,01$), в межах 80–89% – у 13 (21,3±5,2%) та у 12 (19,7±5,1%) та більше 90% – по 1 (1,6±1,6%) хворому, відповідно (табл. 2).

Carotid stenosis greater than 60% was defined as significant and was divided into 3 grades: 61–79%, 80–89% and >90%, respectively [20]. Right-sided IS against the background of significant stenosis (>60%) occurred in 23 patients, left-sided IS – in 38 patients ($p < 0.01$). Carotid stenosis in the range of 61–79% was observed in 10 (16.4±4.7%) patients with RSIS and in 24 (39.3±6.3%) patients with LSIS ($P < 0.01$), within 80–89% – in 13 (21.3±5.2%) and 12 (19.7±5.1%) and more than 90% – in 1 (1.6±1.6%) patient in each IS side group, respectively (Table 2).

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів із ішемічним інсультом при каротидному стенозі >60%
Table 2. Distribution of patients with ischemic stroke with carotid stenosis >60%

Каротидний стеноз>60% Carotid stenosis>60%	Ішемічний інсульт / Ischemic stroke	
	Правобічний / Right-sided	Лівобічний / Left-sided
61–79% (n=34)	10 (16,4±4,7%)	24 (39,3±6,3%) p<0,01
80–89% (n=25)	12 (19,7±5,1%)	13 (21,3±5,2%)
>90% (n=2)	1 (1,6±1,6%)	1 (1,6±1,6%)
Всього / Total (n=61)	23 (37,7±6,2%)	38 (62,3±6,2%) p<0,01

За відсутності або незначному каротидному стенозі пікова систолічна швидкість кровотоку у внутрішній сонній артерії незначно вища, ніж у загальній сонній артерії (рис. 1). Нами було вивчено співвідношення пікової систолічної швидкості кровотоку у внутрішній та загальній сонній артеріях (V_{вса}/V_{зса}) з урахуванням каротидного стенозу (<30%, 31–60% та >60%) та локалізації ішемічного інсульту (табл. 3). Як видно з таблиці 3 у хворих з правобічним інсультом середня величина індексу V_{вса}/V_{зса} при каротидному стенозі <30% склала 1,41±0,13, в межах 31–60% – 1,73±0,19, при стенозі >60% – 3,07±0,34 відповідно. Для хворих з лівобічним інсультом ці параметри становили 1,35±0,14, 1,67±0,21 та 3,21±0,45, відповідно. Слід зазначити, що індекс V_{вса}/V_{зса} у хворих із лівобічним та правобічним інсультом при відповідному ступені стенозу не відрізнявся на статистично значущому рівні (p=0,81; p=0,99, p=0,14)

In the insignificant or absent carotid stenosis, the peak systolic blood flow velocity in the internal carotid artery is slightly higher than that in the common carotid artery (Fig. 1). We have studied the relationship between peak systolic blood flow in the internal and common carotid arteries (V_{ica}/V_{cca}) in cases of carotid stenosis (<30%, 31–60% and >60%) and localization of ischemic stroke (Table 3). As can be seen from the table in patients with right-sided stroke, the average value of the V_{ica}/V_{cca} index with carotid stenosis <30% was 1.41±0.13, between 31–60% – 1.73±0.19, with stenosis >60% – 3.07±0.34 (p<0.01 and p<0.001), consistent. For patients with left-sided stroke, these parameters were 1.35±0.14, 1.67±0.21 and 3.21±0.45 (p<0.01 and p<0.001), respectively. It should be noted that the V_{ica}/V_{cca} index in patients with left-sided and right-sided stroke with the corresponding degree of stenosis did not differ significantly (p=0.81, p=0.99, p=0.14).

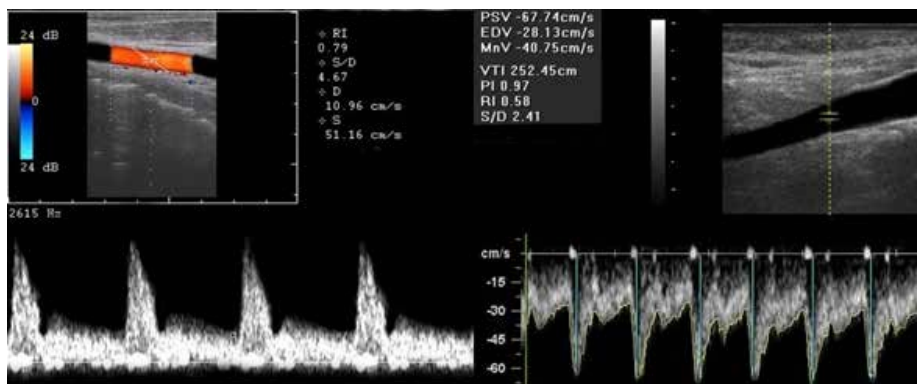


Рис. 1. На лівій частині ехограми показаний доплерівський спектр нормального кровотоку, реєстрований із ЗСА (V – 51,16 см/с), праворуч – із ВСА (V – 67,74 см/с). Співвідношення V_{вса}/V_{зса} становить 1,32
Fig. 1. The left side of the echogram shows the Doppler spectrum of normal blood flow recorded with the CCA (V – 51.16 cm/s), on the right side – with the ICA (V – 67.74 cm/s). The V_{ica}/V_{cca} ratio is 1.32

Таблиця 3. Співвідношення пікової систолічної швидкості кровотоку у внутрішній сонній та загальній сонній артеріях (V_{вса}/V_{зса}) за ступенем стенозу каротидних артерій
Table 3. The ratio of peak systolic blood flow velocity in the internal carotid and common carotid arteries (V_{ica}/V_{cca}) according to the degree of stenosis of the carotid arteries

Ішемічний інсульт Ischemic stroke	Ступінь стенозу каротидних артерій та співвідношення V _{вса} /V _{зса} Degree of carotid stenosis and V _{ica} /V _{cca} index		
	1	2	3
	<30%	31–60%	60–89%
Правобічний Right-sided	1,41±0,13	1,73±0,19	3,07±0,34 p3–2<0,01 p3–1<0,001
Лівобічний Left-sided	1,35±0,14	1,74±0,18	3,21±0,45 p3–2<0,01 p3–1<0,001

Нами вивчено динаміку індексу V_{vca}/V_{zca} при різних градаціях (61–79%; 80–89% і >90%) значного стенозу з урахуванням локалізації інсульту (табл. 4). При каротидному стенозі >90 визначення індексу V_{vca}/V_{zca} виявилось неможливим. У хворих із правобічним інсультом середня величина індексу V_{vca}/V_{zca} при каротидному стенозі в межах 61–79% становила $2,64 \pm 0,23$, у межах 80–89% – $3,49 \pm 0,45$, а у хворих із лівобічним інсультом – $2,83 \pm 0,31$ та $3,61 \pm 0,53$, відповідно. При цьому збільшення ступеня стенозу до 10% на статистично значущому рівні не впливало на зростання індексу V_{vca}/V_{zca} ($U=98, p=0,08$).

We studied the dynamics of the V_{vca}/V_{zca} index at various gradations (61–79%; 80–89% and >90%) of significant stenosis, taking into account the location of the stroke (Table 4). With carotid stenosis >90, determination of the V_{vca}/V_{zca} index was impossible. In patients with right-sided stroke, the average value of the V_{vca}/V_{zca} index with carotid stenosis in the range of 61–79% was 2.64 ± 0.23 , in the range of 80–89% – 3.49 ± 0.45 , and in a patients with the left-sided stroke – 2.83 ± 0.31 and 3.61 ± 0.53 , respectively. At the same time, an increase in the degree of stenosis to 10% did not lead to a statistically significant increase in the V_{vca}/V_{zca} index ($U=98, p=0,08$).

Таблиця 4. Співвідношення пікової систолічної швидкості кровотоку у внутрішній сонній та загальній сонній артеріях (V_{vca}/V_{zca}) за ступенем стенозу каротидних артерій

Table 4. The ratio of peak systolic blood flow velocity in the internal carotid and common carotid arteries (V_{vca}/V_{zca}) according to the degree of stenosis of the carotid arteries

Ішемічний інсульт Ischemic stroke	Ступінь стенозу каротидних артерій та співвідношення V_{vca}/V_{zca} (61 – 90%) Degree of carotid stenosis and V_{vca}/V_{zca} index		
	61–79%	80–89%	>90
Правобічний / Right-sided	$2,64 \pm 0,23$	$3,49 \pm 0,45$	Не визн. / not specified
Лівобічний / Left-sided	$2,83 \pm 0,31$	$3,61 \pm 0,53$	Не визн. / not specified

Для оцінки гемодинамічної значущості атеросклеротичних бляшок на стінках загальної та внутрішньої сонної артерій (ЗСА та ВСА) позначено 4 умовні сегменти: 1-й сегмент – проксимальний сегмент ЗСА ≥ 2 см від біфуркації; 2-й сегмент – ділянка ЗСА довжиною до 2 см перед біфуркацією; 3-й сегмент займає ділянку ВСА довжиною до 2 см від початку біфуркації ЗСА; 4-й сегмент – дистальна ділянка екстракраніального відділу ВСА, яка починається з відстані більше 2 см від біфуркації ЗСА (рис. 2).

To assess the hemodynamic significance of atherosclerotic plaques on the walls of the common and internal carotid arteries (CCA and ICA), 4 conventional segments are designated: 1st segment – proximal segment of the CCA ≥ 2 cm from the bifurcation; 2nd segment – a section of the CCA up to 2 cm long before the bifurcation; The 3rd segment occupies a section of the ICA up to 2 cm long from the beginning of the CCA bifurcation; The 4th segment is the distal section of the extracranial section of the ICA, which begins at a distance of more than 2 cm from the bifurcation of the CCA (Fig. 2).

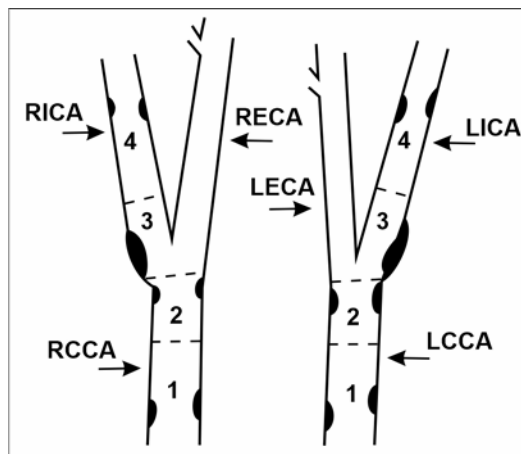


Рис. 2. Схема сегментів ЗСА та ВСА для позначення локалізації атеросклеротичних бляшок
Fig. 2. Diagram of segments of the CCA and ICA to indicate the localization of atherosclerotic plaques

- 1 – проксимальний сегмент ЗСА ≥ 2 см від біфуркації; 1 – proximal segment of the CCA ≥ 2 cm from the bifurcation;
- 2 – сегмент ЗСА до 2 см від біфуркації; 2 – segment of the CCA up to 2 cm from the bifurcation;
- 3 – сегмент ВСА до 2 см від біфуркації; 3 – segment of the ICA up to 2 cm from the bifurcation;
- 4 – дистальний сегмент ВСА ≥ 2 см від біфуркації 4 – distal segment of the ICA ≥ 2 cm from the bifurcation

У таблиці 5 показана переважна локалізація бляшок ЗСА та ВСА, що викликає стеноз більше 60% з урахуванням локалізації ішемічного інсульту. Атеросклеротичне ураження ЗСА зі стенозом понад 60% реєструвалося у 5 ($8,2 \pm 3,5\%$) випадках із правобічним та у 9 ($14,8 \pm 4,5\%$) випадках з лівобічним

Table 5 shows the predominant localization of CCA and ICA plaques causing stenosis of more than 60%, taking into account the localization of ischemic stroke. Atherosclerotic lesion of the CCA with stenosis of more than 60% was recorded in 5 ($8.2 \pm 3.5\%$) cases with right-sided stroke and in 9 ($14.8 \pm 4.5\%$) cases with

інсультом, а ВСА – у 18 (29,5,±5,8%) та 29 (47,5,±6,4%) випадків, відповідно.

left-sided stroke, and the ICA – in 18 (29.5±5.8%) and 29 (47.5±6.4%) cases (p<0.05), respectively.

Таблиця 5. Переважна локалізація бляшок ЗСА та ВСА при стенозі >60%
Table 5. Predominant localization of CCA and ICA plaques with stenosis >60%

Каротидні артерії Carotid arteries	Ішемічний інсульт / Ischemic stroke	
	Правобічний / Right-sided	Лівобічний / Left-sided
ЗСА / CCA (n=14)	5 (8,2±3,5%)	9 (14,8±4,5%)
ВСА / ICA (n=47)	18 (29,5±5,8%)	29 (47,5±6,4%) p<0,05
Всього / Total (n=61)	23	38

У таблиці 6 подано дані про структуру атеросклеротичних бляшок залежно від локалізації інсульту при каротидному стенозі понад 60%. Кальциновані бляшки при лівобічному інсульті відзначалися у 4 (6,6±3,2%) випадках, при правобічному інсульті – у 3 (4,9±2,8%) випадках, гомогенні бляшки – у 7 (11,5±4,1%) та у 6 (9,8±3,8%) випадках, гетерогенні – у 13 (21,3±5,2%) та у 9 (14,8±4,5%) випадках, з виразкою – у 14 (23,0±5,4%) та у 5 (8,2±3,5%) випадках, відповідно. Атеросклеротичні бляшки з виразкою при лівобічному інсульті реєструвалися на статистично значущому рівні (p=0,01) частіше, ніж бляшки з кальцифікацією (рис. 3–7).

Table 6 presents data on the structure of atherosclerotic plaques depending on the location of the stroke with carotid stenosis of more than 60%. Calcified plaques in left-sided stroke were observed in 4 (6.6±3.2%) cases, in right-sided stroke – in 3 (4.9±2.8%) cases, homogeneous plaques – in 7 (11.5±4.1%) and in 6 (9.8±3.8%) cases, heterogeneous – in 13 (21.3±5.2%) and 9 (14.8±4.5%) cases, with ulceration – in 14 (23.0±5.4%) and 5 (8.2±3.5%) cases, respectively. Atherosclerotic plaques with ulceration in left-sided stroke were recorded significantly (p=0.01) more often than in right-sided stroke (Fig. 3–7).

Таблиця 6. Структура бляшок при каротидному стенозі >60%
Table 6. Plaque structure in carotid stenosis >60%

Сегменти каротидних артерій Segments of carotid arteries	Ішемічний інсульт / Ischemic stroke	
	Правобічний / Right-sided	Лівобічний / Left-sided
Кальциновані / Calcified	3 (4,9±2,8%)	4 (6,6±3,2%)
Гомогенні / Homogeneous	6 (9,8±3,8%)	7 (11,5±4,1%)
Гетерогенні / Heterogeneous	9 (14,8±4,5%)	13 (21,3±5,2%)
З виразкою / With ulceration	5 (8,2±3,5%)	14 (23,0±5,4%) p<0,05
Всього / Total (n=61)	23	38



Рис. 3. Велика гомогенна бляшка на передній стінці правої ЗСА (1-й сегмент). Стеноз просвіту ЗСА становить 70–75%

Fig. 3. Large homogeneous plaque on the anterior wall of the right CCA (1st segment). CCA stenosis is 70–75%



Рис. 4. Велика гомогенна бляшка на задній стінці перед біфуркацією лівої ЗСА (2-й сегмент).

Стеноз ЗСА становить 61–65%
Fig. 4. Large homogeneous plaque on the posterior wall in front of the bifurcation of the left CCA (2nd segment). CCA stenosis is 61–65%



Рис. 5. Велика бляшка на пухкій основі (нестабільна) на задній стінці проксимального відділу лівої ВСА (3-й сегмент). Стеноз просвіту ВСА знаходиться у діапазоні 81–89%
Fig. 5. A large plaque on a friable basis (unstable) on the posterior wall of the proximal division of the left ICA (3rd segment). Stenosis of the ICA lumen is in the range of 81–89%

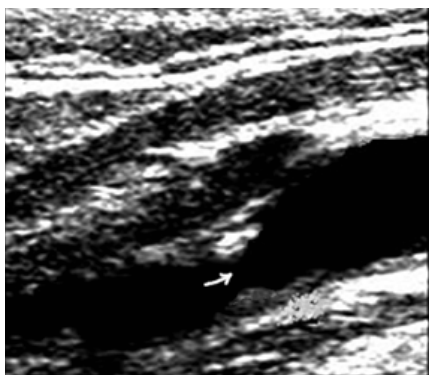


Рис. 6. Локалізація кальцинованої бляшки на передній, гомогенної бляшки на задній стінці в середній третині ВСА (4-й сегмент). Стеноз просвіту ВСА, діапазон 51–60%

Fig. 6. Localization of a calcified plaque on the anterior, homogeneous plaque on the posterior wall in the middle third of the ICA (4th segment). Stenosis of the ICA lumen is in the range of 51–60%

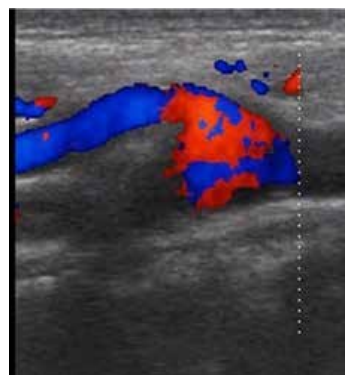


Рис. 7. Оклюзія лівої внутрішньої сонної артерії. У кольоровому режимі Допплера кровотік у внутрішній сонній артерії не реєструється

Fig. 7. Occlusion of the left internal carotid artery. In color Doppler mode, blood flow in the internal carotid artery is not recorded

У таблиці 7 представлені дані про частоту атеросклеротичних бляшок у різних сегментах сонних артерій залежно від локалізації інсульту при каротидному стенозі понад 60%.

Table 7 presents data on the frequency of atherosclerotic plaques in different segments of the carotid arteries depending on stroke localization with carotid stenosis over 60%.

Таблиця 7. Переважна локалізація бляшок у сегментах каротидних артерій при стенозі >60%
Table 7. Predominant localization of plaques in segments carotid arteries with stenosis >60%

Сегменти каротидних артерій Segments of carotid arteries	Ішемічний інсульт / Ischemic stroke	
	Правобічний / Right-sided	Лівобічний / Left-sided
1-й сегмент / 1 st segment, n%	2 (3,3±2,3%)	3 (4,9±2,8%)
2-й сегмент / 2 nd segment, n%	3 (4,9±2,8%)	6 (9,8±3,8%)
3-й сегмент / 3 rd segment, n%	11 (18,0±4,9%)	21 (34,4±6,1%) p<0,05
4-й сегмент / 4 th segment, n%	7 (11,5±4,1%)	8 (13,1±4,3%)
Всього / Total (n=61)	23	38

У 1-му сегменті ЗСА при лівобічному інсульті атеросклеротичні бляшки відзначалися у 3 (4,9±2,8%) випадках, при правобічному інсульті – у 2 (3,3±2,3%) випадках, у другому сегменті – у 6 (9,8±3,8%) та у 3 (4,9±2,8%) випадках, у 3-му сегменті – у 21 (34,4±6,1%) та в 11 (18,0±4,9%) випадках, у 4-му сегменті – у 8 (13,1±4,3%) та у 7 (11,5±4,1%) випадках, відповідно. Атеросклеротичні бляшки в 3-му сегменті сонних артерій при лівобічному інсульті реєструвалися на статистично значущому рівні частіше, ніж в інших відділах сонних артерій (p=0,04).

In the 1st segment of the CCA in left-sided stroke, atherosclerotic plaques were noted in 3 (4.9±2.8%) cases, in right-sided stroke – in 2 (3.3±2.3%) cases, in the 2nd segment – in 6 (9.8±3.8%) and in 3 (4.9±2.8%) cases, in the 3rd segment – in 21 (34.4±6.1%) and in 11 (18.0±4.9%) cases, in the 4th segment – in 8 (13.1±4.3%) and 7 (11.5±4.1%) cases, respectively. Atherosclerotic plaques in the 3rd segment of the carotid arteries were recorded significantly more often in left-sided IS than in right-sided IS (p=0.04).

Обговорення

Відомо, що вираженість атеросклеротичного процесу, ступінь каротидного стенозу, структура бляшок визначає ризик розвитку ішемічного інсульту. Одним із провідних механізмів інсульту вважають артеріальну емболію, порушення гемодинаміки, оклюзію судини. Гістологічне дослідження середньої мозкової артерії показало, що стеноз просвіту часто викликається розривом покритих виразками бляшок, які включають велике ліпідно-некротичне ядро, покрите тонкою фіброзною покривкою, інфільтрованою макрофагами, і крововиливи в бляшку [21].

Discussion

It is known that the severity of the atherosclerotic process, the degree of carotid stenosis, and the structure of plaques determine the risk of developing ischemic stroke. One of the leading mechanisms of stroke is considered to be arterial embolism, hemodynamic disturbances, and vascular occlusion. Histological examination of the middle cerebral artery has shown that luminal stenosis is often caused by rupture of ulcerated plaques, which include a large lipid-necrotic nucleus covered with a thin fibrous cap infiltrated by macrophages and hemorrhage into the plaque [21].

Дослідження Sun B. та співавт. (2016) виявили кількісний взаємозв'язок між інсультом і структурою бляшок на підставі результатів ультразвукових або МРТ досліджень каротидних артерій у хворих на цукровий діабет, які перенесли інсульт. Ці результати підтверджують висновки про те, що цукровий діабет може несприятливо впливати на вразливість сонних бляшок [10].

Saba L. та співавт. (2020) вивчали ознаки нестабільності бляшок та ними були виявлені їх такі особливості: крововилив усередині бляшок, багате на ліпідні некротичне ядро, розрив фіброзної капсули, виразка, запалення та неоваскуляризація [22]. Основними ознаками стабільних бляшок були переважна фіброзна частина, кальцинати, непошкоджена фіброзна капсула, пухкий матрикс [23, 24].

Нами було вивчено частоту бляшок різної структури з урахуванням локалізації ішемічного інсульту. Серед хворих із лівобічним інсультом усі типи бляшок реєструвалися частіше, ніж при правобічному інсульті. Однак статистично достовірна відмінність ($p=0,01$) відзначалася тільки за частотою виявлення бляшок з виразкою у порівнянні з частотою бляшок з кальцифікацією.

Вивчення нами взаємозв'язку між переважною локалізацією атеросклеротичних бляшок та каротидним стенозом більше 60% залежно від локалізації інсульту виявило статистично достовірну ($p=0,04$) різницю по ураженню 3-го сегмента ВСА (2 см від біфуркації). В опублікованих роботах, присвячених ультразвуковому дослідженню сонних артерій у хворих на ішемічний інсульт, зв'язок між каротидним стенозом і локалізацією інсульту вивчено у 12 хворих, що є недостатнім для статистичного аналізу [20]. Нами встановлено, що значний стеноз більше 60% при ЛІІ реєструвався на статистично значущому рівні ($p=0,04$) частіше, ніж при ПІІ.

Research by Sun B. et al. (2016) found a quantitative relationship between stroke and plaque structure based on the results of ultrasound or MRI studies of the carotid arteries in diabetic stroke patients. These results support the findings that diabetes mellitus may have an adverse effect on the vulnerability of carotid plaques [10].

Saba L. et al. (2020) studied the signs of plaque instability and identified the following features: hemorrhage inside the plaques, a lipid-rich necrotic core, rupture of the fibrous capsule, ulceration, inflammation and neovascularization [22]. The main signs of stable plaques were a predominant fibrous part, calcifications, an intact fibrous capsule, and a loose matrix [23, 24].

We studied the frequency of plaques of various structures, taking into account the localization of ischemic stroke. Among patients with left-sided stroke, all types of plaques were recorded more often than in patients with right-sided stroke. However, a statistically significant difference ($p=0.01$) was noted only in the frequency of plaques with ulceration ($23.0\pm 5.4\%$ versus $8.2\pm 3.5\%$).

Our study on the relationship between the predominant localization of atherosclerotic plaques and carotid stenosis of more than 60%, depending on the location of the stroke, revealed a statistically significant ($p=0.04$) difference in the lesion of the 3rd segment of the ICA (2 cm from the bifurcation). In published works devoted to ultrasound examination of the carotid arteries in patients with ischemic stroke, the relationship between carotid stenosis and stroke location was studied in 12 patients, which is insufficient for statistical analysis [20]. We found that significant stenosis of more than 60% among patients with both localizations of stroke was recorded significantly ($p=0.04$) more often than with stenosis of less than 30% and 31–60%.

ВИСНОВКИ

Встановлено, що тяжкий каротидний стеноз при лівобічному ішемічному інсульті зустрічається на статистично значущому рівні частіше ($p=0,04$), ніж при правобічному.

Виразка (деструкція) бляшок є найбільш значущим фактором розвитку ІІ і виявляється на статистично значущому рівні частіше за кальциновані бляшки при лівій локалізації ІІ ($p=0,01$).

У хворих з ЛІІ тяжкий каротидний стеноз у проксимальному відділі внутрішньої сонної артерії реєструється на статистично значущому рівні частіше ($p=0,04$), ніж в інших відділах сонних артерій.

При каротидному стенозі більше 60% середні арифметичні значення індексів $V_{вса}/V_{зса}$ у хворих з ПІІ ($3,07\pm 0,34$) та у хворих з ЛІІ ($3,21\pm 0,45$), на статистично значущому рівні вищі ($p=0,01$), ніж при стенозі <60%.

CONCLUSIONS

It has been established that carotid stenosis of more than 60% in LSIS occurs significantly ($p=0.04$) more often than in right-sided ischemic stroke.

Ulceration (destruction) of plaques is the most significant factor in the development of IS and in LSIS it is recorded significantly ($p=0.01$) more often than calcification.

In patients with left-sided IS, severe carotid stenosis is significantly ($p=0.04$) more often recorded in the proximal section of the internal carotid artery.

In carotid stenosis >60% in RSIS ($3,07\pm 0,34$) and LSIS ($3,21\pm 0,45$) the mean values of $V_{вса}/V_{зса}$ index are significantly higher ($p=0.01$) than in stenosis of <60%.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Saba L., Saam T., Jager H.R. Imaging biomarkers of vulnerable carotid plaques for stroke risk prediction and their potential clinical implications. *The Lancet. Neurology*. 2019. Vol. 18(6). P. 559–572. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30035-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30035-3)

REFERENCES

1. Saba L., Saam T., Jager H.R. Imaging biomarkers of vulnerable carotid plaques for stroke risk prediction and their potential clinical implications. *The Lancet. Neurology*. 2019;18(6):559–72. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30035-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30035-3)

2. Kawasaki M. An integrated backscatter ultrasound technique for the detection of coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Sensors*. 2015; Vol. 15. P. 979–994. DOI: <https://doi.org/10.3390/s1510100979>
3. Pakizer D., Kozel J., Taffé P., Elmers J., Feber J., Michel P., Školoudík D., Sirimarco G. Diagnostic Accuracy of Carotid Plaque Instability by Noninvasive Imaging: A Systematic Review and Metaanalysis. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1101/2023.09.25.23296124>
4. Rehman Z.U. Vulnerable Carotid Artery Plaques in Asymptomatic Patients – A Narrative Review. *The Arab Journal of Interventional Radiology*. 2022; Vol. 06(01). P. 21–24.
5. Murgia A., Merta J.S., Suri J.A. CT imaging features of carotid artery plaque vulnerability. *Annals of translational medicine*. 2020; Vol. 8(19). P. 1261–1274. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm-2020-cass-13>
6. Sheah N.M., Ma X., Paik D. Atherosclerotic Plaque Tissue: Noninvasive Quantitative Assessment of Characteristics with Software-aided Measurements from Conventional CT Angiography. *Radiology*. 2018; Vol. 286(2). P. 622–631. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2017170127>
7. Li Y., Zhu G., Hu U., Ding V. In G. Carotid Artery Imaging Is More Strongly Associated With the 10-Year Atherosclerotic Cardiovascular Disease Score Than Coronary Artery Imaging: comparison between monochromatic and polychromatic energies with pathology correlation. *Journal of computer assisted tomography*. 2019; Vol. 43(5). P. 679–685. DOI: <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000000920>
8. Muraki M., Mikami T., Yoshimoto T., Fujimoto S., Kitaguchi M., Kaga S. et al. Sonographic detection of abnormal plaque motion of the carotid artery: its usefulness in diagnosing high-risk lesions ranging from plaque rupture to ulcer formation. *Ultrasound in medicine & biology*. 2016; Vol. 42. P. 358–364. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2015.09.007>
9. Lechareas S., Yanni A.E., Golemati S., Chatzioannou A., Perrea D. Ultra sound and biochemical diagnostic tools for the characterization of vulnerable carotid atherosclerotic plaque. *Ultrasound in medicine & biology*. 2016; Vol. 42. P. 31–43.
10. Sun J., Zhao X.O., Balu N. Carotid Plaque Lipid Content and Fibrous Cap Status Predict Systemic CV Outcomes. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2017; Vol. 10(3). P. 241–249. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.06.017>
11. Fedak A., Chrzan R., Chukwu O., Urbanik A. Ultrasound methods of imaging atherosclerotic plaque in carotid arteries: examinations using contrast agents. *Journal of ultrasonography*. 2020; Vol. 20. P. e191–e200. DOI: <https://doi.org/10.15557/JoU.2020.0032>
12. Page M.J., Mckenzie J.E., Bossuyt P.M. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; Vol. 372(n71). P. 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
13. Jashari F., Ibrahim P., Johansson E., Grönlund C., Wester P., Henein M.Y. Carotid IM-GSM is better than IMT for identifying patients with multiple arterial disease. *Scandinavian cardiovascular journal*. 2018; Vol. 52. P. 93–99. DOI: <https://doi.org/10.1080/14017431.2018.1435903>
14. Tremblay-Darveau C., Sheeran P.S., Vu C.K., Williams R., Zhang Z., Bruce M. The role of microbubble echo phase lag in multipulse contrast-enhanced ultrasound imaging. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*. 2018; Vol. 65. P. 1389–1401. DOI: <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2018.2841848>
15. Averkiou M.A., Bruce M.F., Powers J.E., Sheeran P.S., Burns P.N. Imaging methods for ultrasound contrast agents. *Ultrasound in medicine & biology*. 2020; Vol. 46. P. 498–517. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2019.11.004>
16. Rafailidis V., Huang D.Y., Yusuf G.T., Sidhu P.S. General principles and overview of vascular contrast-enhanced ultrasonography. *Ultrasonography*. 2020; Vol. 39. P. 22–42. DOI: <https://doi.org/10.14366/usg.19022>
17. Artas H., Okcesiz I. Three-dimensional ultrasonographic evaluation of carotid artery plaque surface irregularity. *Archives of medical science*. 2020; Vol. 16. P. 58–65. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.81135>
18. Calogero E., Fabiani I., Pugliese N.R., Santini V., Ghiadoni L., Di Stefano R. Three-dimensional echographic evaluation of carotid artery disease. *Journal of cardiovascular echography*. 2018; Vol. 28. P. 218–227. DOI: https://doi.org/10.4103/jcecho.jcecho_57_18
19. Xia I.A., Oji I.E.T., Pinjing H., Qi L. A feasibility study of Doppler ultrasonography in evaluating the vulnerability of carotid atherosclerotic plaque. *Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases*. 2020; Vol. 17(6). P. 291–298.
20. Fernandes M., Keerthiraj B., Mahale A.R., Kumar A., Dudekula A. Evaluation of carotid arteries in stroke patients using color Doppler sonography: A prospective study conducted in a tertiary care hospital in South India. *International journal of applied & basic medical research*. 2016; Vol. 6. P. 38–44. DOI: <https://doi.org/10.4103/2229-516X.174007>
21. Zhang L., Li X., Lyu Q., Shi G. Imaging diagnosis and research progress of carotid plaque vulnerability. *Journal of clinical ultrasound*. 2022; Vol. 50(7). P. 905–912. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcu.23266>
22. Saba L., Moody A.R., Saam T. Vessel Wall-Imaging Biomarkers of Carotid Plaque Vulnerability in Stroke Prevention Trials. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2020; Vol. 13(11). P. 2445–2456. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.07.046>
2. Kawasaki M. An integrated backscatter ultrasound technique for the detection of coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Sensors*. 2015;15:979–94. DOI: <https://doi.org/10.3390/s1510100979>
3. Pakizer D, Kozel J, Taffé P, Elmers J, Feber J, Michel P, Školoudík D, Sirimarco G. Diagnostic Accuracy of Carotid Plaque Instability by Noninvasive Imaging: A Systematic Review and Metaanalysis. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1101/2023.09.25.23296124>
4. Rehman ZU. Vulnerable Carotid Artery Plaques in Asymptomatic Patients – A Narrative Review. *The Arab Journal of Interventional Radiology*. 2022;06(01):21–4.
5. Murgia A, Merta JS, Suri JA. CT imaging features of carotid artery plaque vulnerability. *Annals of translational medicine*. 2020;8(19):1261–74. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm-2020-cass-13>
6. Sheah NM, Ma X, Paik D. Atherosclerotic Plaque Tissue: Noninvasive Quantitative Assessment of Characteristics with Software-aided Measurements from Conventional CT Angiography. *Radiology*. 2018;286(2):622–31. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2017170127>
7. Li Y, Zhu G, Hu U, Ding V. In G. Carotid Artery Imaging Is More Strongly Associated With the 10-Year Atherosclerotic Cardiovascular Disease Score Than Coronary Artery Imaging: comparison between monochromatic and polychromatic energies with pathology correlation. *Journal of computer assisted tomography*. 2019;43(5):679–85. DOI: <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000000920>
8. Muraki M, Mikami T, Yoshimoto T, Fujimoto S, Kitaguchi M, Kaga S et al. Sonographic detection of abnormal plaque motion of the carotid artery: its usefulness in diagnosing high-risk lesions ranging from plaque rupture to ulcer formation. *Ultrasound in medicine & biology*. 2016;42:358–64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2015.09.007>
9. Lechareas S, Yanni AE, Golemati S, Chatzioannou A, Perrea D. Ultra sound and biochemical diagnostic tools for the characterization of vulnerable carotid atherosclerotic plaque. *Ultrasound in medicine & biology*. 2016;42:31–43.
10. Sun J, Zhao XO, Balu N. Carotid Plaque Lipid Content and Fibrous Cap Status Predict Systemic CV Outcomes. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2017;10(3):241–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.06.017>
11. Fedak A, Chrzan R, Chukwu O, Urbanik A. Ultrasound methods of imaging atherosclerotic plaque in carotid arteries: examinations using contrast agents. *Journal of ultrasonography*. 2020;20:e191–200. DOI: <https://doi.org/10.15557/JoU.2020.0032>
12. Page MJ, Mckenzie JE, Bossuyt PM. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372(n71):1–9. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
13. Jashari F, Ibrahim P, Johansson E, Grönlund C, Wester P, Henein MY. Carotid IM-GSM is better than IMT for identifying patients with multiple arterial disease. *Scandinavian cardiovascular journal*. 2018;52:93–9. DOI: <https://doi.org/10.1080/14017431.2018.1435903>
14. Tremblay-Darveau C, Sheeran PS, Vu CK, Williams R, Zhang Z, Bruce M. The role of microbubble echo phase lag in multipulse contrast-enhanced ultrasound imaging. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*. 2018;65:1389–401. DOI: <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2018.2841848>
15. Averkiou MA, Bruce MF, Powers JE, Sheeran PS, Burns PN. Imaging methods for ultrasound contrast agents. *Ultrasound in medicine & biology*. 2020;46:498–517. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2019.11.004>
16. Rafailidis V, Huang DY, Yusuf GT, Sidhu PS. General principles and overview of vascular contrast-enhanced ultrasonography. *Ultrasonography*. 2020;39:22–42. DOI: <https://doi.org/10.14366/usg.19022>
17. Artas H, Okcesiz I. Three-dimensional ultrasonographic evaluation of carotid artery plaque surface irregularity. *Archives of medical science*. 2020;16:58–65. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.81135>
18. Calogero E, Fabiani I, Pugliese NR, Santini V, Ghiadoni L, Di Stefano R. Three-dimensional echographic evaluation of carotid artery disease. *Journal of cardiovascular echography*. 2018;28:218–27. DOI: https://doi.org/10.4103/jcecho.jcecho_57_18
19. Xia IA, Oji IET, Pinjing H, Qi L. A feasibility study of Doppler ultrasonography in evaluating the vulnerability of carotid atherosclerotic plaque. *Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases*. 2020;17(6):291–8.
20. Fernandes M, Keerthiraj B, Mahale AR, Kumar A, Dudekula A. Evaluation of carotid arteries in stroke patients using color Doppler sonography: A prospective study conducted in a tertiary care hospital in South India. *International journal of applied & basic medical research*. 2016;6:38–44. DOI: <https://doi.org/10.4103/2229-516X.174007>
21. Zhang L, Li X, Lyu Q, Shi G. Imaging diagnosis and research progress of carotid plaque vulnerability. *Journal of clinical ultrasound*. 2022;50(7):905–12. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcu.23266>
22. Saba L, Moody AR, Saam T. Vessel Wall-Imaging Biomarkers of Carotid Plaque Vulnerability in Stroke Prevention Trials. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2020;13(11):2445–56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.07.046>

23. Fabian I., Palombo C., Caramella D. Imaging of the vulnerable carotid plaque. *Neurology*. 2020. Vol. 94(21). P. 922–932. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009480>
24. Huang S., Wu X., Zhang L. Assessment of Carotid Plaque Stability Using Contrast-Enhanced Ultrasound and Its Correlation With the Expression of CD147 and MMP-9 in the Plaque. *Frontiers in computational neuroscience*. 2021. Vol. 15. 778946 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncom.2021.778946>
23. Fabian I., Palombo C., Caramella D. Imaging of the vulnerable carotid plaque. *Neurology*. 2020;94(21):922–32. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009480>
24. Huang S, Wu X, Zhang L. Assessment of Carotid Plaque Stability Using Contrast-Enhanced Ultrasound and Its Correlation With the Expression of CD147 and MMP-9 in the Plaque. *Frontiers in computational neuroscience*. 2021;15:78946. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncom.2021.778946>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Розробка кількісних і якісних показників кровотоку в судинах Віллізієва кола, а також у венозних сплетіннях головного мозку у хворих на ішемічний інсульт.

Development of quantitative and qualitative indicators of blood flow in the vessels of the circle of Willis, as well as in the venous plexuses of the brain in patients with ischemic stroke.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

The authors declare no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Financed by the state budget of Ukraine

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Абдуллаєв Різван Ягубович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри ультразвукової та функціональної діагностики Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: rizvanabdullaiev@gmail.com

моб.: +38 (097) 237-19-19

Внесок автора: проведення доплерометрії магістральних судин головного мозку, корегування виконаної роботи, аналіз отриманих результатів.

Єфіменко Андрій Сергійович – асистент кафедри ультразвукової та функціональної діагностики Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: coronar09@ukr.net

моб.: +38 (066) 044-67-50

Внесок автора: ультразвукове дослідження магістральних судин шиї, статистичний аналіз отриманих даних.

Сисун Лариса Анатоліївна – доцент кафедри ультразвукової та функціональної діагностики Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: larysoon.kh.ua@gmail.com

моб.: +38 (050) 587-97-57

Внесок автора: ультразвукове дослідження магістральних судин шиї.

Abdullaiev Rizvan Yagubovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Ultrasound and Functional Diagnostics of Education and Research Institute for Postgraduate Education of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: rizvanabdullaiev@gmail.com

tel.: +38 (097) 237-19-19

Author's contribution: performing dopplerometry of the main vessels of the brain, correcting the work done, analyzing the results.

Yefimenko Andrii Serhiiovych – assistant of the Department of Ultrasound and Functional Diagnostics of Education and Research Institute for Postgraduate Education of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: coronar09@ukr.net

tel.: +38 (066) 044-67-50

Author's contribution: ultrasound examination of the main vessels of the neck, statistical analysis of the obtained data.

Sysun Larysa Anatoliivna – associate professor of the Department of Ultrasound and Functional Diagnostics of the Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: larysoon.kh.ua@gmail.com

tel.: +38 (050) 587-97-57

Author's contribution: ultrasound examination of the main vessels of the neck.

Єфіменко Сергій Григорович – асистент кафедри ультразвукової та функціональної діагностики Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; проспект Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: aminocapron@gmail.com
моб.: +38 (050) 400-80-04

Внесок автора: ультразвукове дослідження магістральних судин шиї.

Абдуллаєв Роман Різванович – асистент кафедри рентгенології та радіології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: romanabdullaiev@gmail.com
моб.: +38 (096) 095-08-72

Внесок автора: огляд літератури, переклад статті англійською мовою.

Yefimenko Serhii Hryhorovych – assistant of the Department of Ultrasound and Functional Diagnostics of the Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: aminocapron@gmail.com
tel.: +38 (050) 400-80-04

Author's contribution: ultrasound examination of the main vessels of the neck.

Abdullaiev Roman Rizvanovych – Assistant of the Department of Radiology of Education and Research Institute for Postgraduate Education of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: romanabdullaiev@gmail.com
tel.: +38 (096) 095-08-72

Author's contribution: literature review, translation of the article into English.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
29.04.2023

Отримано після рецензування
Received after review
22.05.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
11.06.2024

Опубліковано
Published
18.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.176-188>
УДК: 616.133-007.271-073.432.19:616.831-005.6-036



Значущість ультрасонографічних критеріїв у комплексній радіологічній оцінці каротидних стенозів «високого ризику»

Глоба М.В., <https://orcid.org/0000-0001-5112-5143>, e-mail: dr.mgloba@gmail.com

Деркач Б.В., <https://orcid.org/0000-0002-6728-7646>, e-mail: docyzd@gmail.com

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Міністерства охорони здоров'я України, Київ, Україна

The significance of ultrasonographic characteristics in the comprehensive radiological assessment of «high risk» carotid stenoses

Globa M.V., <https://orcid.org/0000-0001-5112-5143>, e-mail: dr.mgloba@gmail.com

Derkach B.V., <https://orcid.org/0000-0002-6728-7646>, e-mail: docyzd@gmail.com

Shupyk National University of Healthcare of Ukraine
of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Ключові слова:

каротидний стеноз, ультрасонографія, жорсткість бляшки, еластографія зсувної хвилі, мікроваскуляризація бляшки.

Для кореспонденції:

Глоба Марина Василівна

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Міністерства охорони здоров'я України,
кафедра радіології;
вул. Дорогожицька, буд. 9, м. Київ,
Україна, 04112;
e-mail: dr.mgloba@gmail.com

© Глоба М.В., Деркач Б.В., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Поширеність у світі асимптомного каротидного стенозу потребує існування алгоритму для визначення пацієнтів з високим ризиком ішемічного інсульту. Оцінка каротидної атеросклеротичної бляшки (АБ) на основі її морфології та складу, на додаток до кількісного параметра «стеноз», можлива за допомогою комплексу радіологічних досліджень, зокрема, ультрасонографічних, які можуть бути поглиблені новими ультразвуковими техніками.

Мета роботи – визначити ультрасонографічні критерії вразливої каротидної бляшки на підставі оцінки характеристик бляшки з використанням сучасних ультразвукових технік.

Матеріали та методи. Робота базується на аналізі даних 105 пацієнтів, віком 41–84 роки, яким за даними ультрасонографії (УС) встановлено стеноз внутрішньої сонної артерії (ВСА). Методи обстеження – клінічні, дуплексна УС з включенням технік «чудового мікроваскулярного зображення» (SMI) для виявлення мікроваскуляризації бляшки та еластографії зсувної хвилі (SWE) для оцінки жорсткості бляшки, МРТ головного мозку, МСКТ-ангіографія (МСКТА), статистичні. Сформовано 2 зіставлювані за віком групи: група з симптомним каротидним стенозом (СКС) – 55 пацієнтів, та група з асимптомним каротидним стенозом (АКС) – 50 пацієнтів.

Результати та їх обговорення. Статистично значимі відмінності в групах СКС та АКС встановлено за такими характеристиками каротидних бляшок: кількісні критерії – максимальна товщина АБ ($p = 0,02$), у градації товщина АБ більше 3,5 мм – ризик інсульту підвищується в 2,2 рази ($p = 0,03$), ступінь стенозування ВСА за протоколом NASCET ($p = 0,01$ по правій ВСА), показник щільності бляшки за даними SWE ($p = 0,001$); якісні критерії – ехо-тип бляшки за класифікацією Gray-Weale ($p = 0,001$), наявність мікроваскуляризації за даними SMI ($p = 0,04$). Встановлено кореляційні зв'язки між показниками жорсткості АБ за даними SWE та МСКТА ($p = 0,60$; $p = 0,004$), за даними SWE та ехо-типом АБ ($r = 0,56$; $p = 0,006$).

Висновки. В комплекс радіологічної оцінки каротидних стенозів з високим ризиком ішемічних подій до стандартних УС критеріїв оцінки ступеня стенозу та ехо-типу АБ доцільно додати визначення товщини бляшки більше 3,5 мм, низьку жорсткість бляшки за даними SWE, наявність мікроваскуляризації за даними SMI.

Для цитування:

Глоба М.В., Деркач Б.В. Значущість ультрасонографічних критеріїв у комплексній радіологічній оцінці каротидних стенозів «високого ризику». *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2024. Т. 32. № 2. С. 176–188. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.176-188>

Key words:

carotid stenosis, ultrasound, stiffness of the plaque, shear wave elastography, superb microvascular imaging.

For correspondence:

Globa Maryna Vasilievna
Shupyk National University of Healthcare of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine;
9 Dorogozhitska Str., Kyiv, Ukraine, 04112;
e-mail: dr.mgloba@gmail.com

© Globa M.V., Derkach B.V., 2024

ABSTRACT

Background. The prevalence of asymptomatic carotid stenosis (ACS) requires the existence of an algorithm to identify patients at risk of ischemic stroke. Assessment of carotid atherosclerotic plaque (AP) based on its morphology and composition in addition to the quantitative parameter «stenosis» is possible using a complex of radiological studies including ultrasonographic ones, that can be deepened by new ultrasound techniques.

Purpose – define ultrasonographic criteria for vulnerable carotid plaque based on evaluation of plaque characteristics using current ultrasonic techniques.

Materials and methods. The study is based on the analysis of data obtained from 105 patients aged 41 to 84, diagnosed with stenosis of the internal carotid artery (ICA) according to ultrasonography (US). Examination methods – clinical, duplex US with the inclusion of shear wave elastography (SWE) and superb microvascular imaging (SMI) techniques to assess plaque stiffness and plaque microvascularisation; brain MRI, MSCT angiography (MSCTA), statistical. Two age-matched group were formed: a group with symptomatic carotid stenosis (SCS), 55 patients, and a group with asymptomatic carotid stenosis (ACS), 50 patients.

Results. Statistically significant differences in the groups of patients with and without stroke were determined according to the following parameters of carotid plaques: quantitative criteria – maximum thickness ($p = 0,02$), with an AP thickness of more than 3.5 mm, the risk of stroke increases 2.2 times ($p = 0,03$), stenosis degree according to the NASCET protocol ($p = 0,01$ in the right ICA), plaque stiffness indicator according to SWE data ($p = 0,001$); qualitative criteria – type of plaque echogenicity according to the Gray-Weale classification ($p = 0,001$), presence of microvascularization according to SMI data ($p = 0,04$). Correlation of AP stiffness indicators according to SWE and MSCTA data ($p = 0,60$; $p = 0,004$) was established, as well as between AP stiffness according to SWE data and echo-type of AP ($r = 0,56$; $p = 0,006$).

Conclusions. Determination of plaque thickness greater than 3.5 mm, low plaque stiffness according to SWE data, the presence of microvascularization according to SMI data it is advisable to add to the complex of radiological assessment of carotid stenosis with a high risk of ischemic events, in addition to the standard US criteria of stenosis degree and AP echo-type.

For citation:

Globa MV, Derkach BV. The significance of ultrasonographic characteristics in the comprehensive radiological assessment of «high risk» carotid stenoses. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2024;32(2):176–188. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.176-188>

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом дисертаційної роботи здобувача наукового ступеня доктора філософії кафедри радіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України Б.В. Деркача «Комплексна ультрасонографічна діагностика каротидних стенозів в оцінці ризику атеротромботичного інсульту», номер державної реєстрації: 0124U002760, прикладна, термін виконання: 2020–2024 рр., науковий керівник – доктор медичних наук, старший дослідник М.В. Глоба.

Relationship with academic programs, plans and themes

The article is a fragment of the dissertation of a doctoral candidate at the Department of Radiology of Shupyk National University of Healthcare of Ukraine the Ministry of Health of Ukraine, B.V. Derkach «Comprehensive ultrasonographic diagnosis of carotid stenoses in the risk assessment of atherothrombotic stroke», state registration number: 0124U002760, applied research, period for performance: 2020–2024, supervisor – Doctor of Medical Sciences, senior researcher M.V. Globa.

ВСТУП

Поширеність асимптомного каротидного стенозу (АКС) зі зрушенням просвіту понад 50% у пацієнтів віком від 30 до 79 років, за даними глобального мета-аналізу 2020 року, становить 1,5% (95% ДІ 1,1–2,1), і це означає збільшення на 59% з 2000 року [1]. Такі дані підкреслюють актуальність питання існування алгоритму для визначення пацієнтів з АКС з високим ризиком ішемічного інсульту.

Підходи до оцінки АКС лише за ступенем стенозування просвіту судини в аспекті лікування та профілактики останнім часом змінюються. Сучасні

INTRODUCTION

The prevalence of asymptomatic carotid stenosis (ACS) with a narrowing of lumen of more than 50% in patients from 30 to 79 y.o. according to the 2020 global meta-analysis is 1.5% (95% IQR 1.1-2.1), and this means an increase by 59% since 2000 [1]. Such data highlight the relevance of the existence of a validated algorithm used to identify patients with ACS at high risk of ischemic stroke.

Approaches to the assessment of ACS only by the degree of stenosis of the vessel lumen in the aspect of treatment and prevention have recently been changing.

неінвазивні методи візуалізації стенозів сонних артерій продемонстрували свою здатність характеризувати особливості атеросклеротичних бляшок (АБ) як предикторів майбутніх ішемічних подій, пропонуючи значний внесок у стратифікацію груп ризику. Рекомендації з клінічної практики Європейського товариства кардіологів 2017 р. радять оцінювати на додаток до ступеня АКС характеристики зображення бляшок, які можуть вказувати на підвищений ризик іпсилатерального інсульту. Сюди входять, серед іншого, внутрішньобляшковий крововилив або збагачене ліпідами некротичне ядро – на магнітно-резонансній томографії (МРТ), і великі ехопрозорі бляшки або збільшення гіпоехогенних ділянок – на ультразвуковому дослідженні [2].

У клінічних практичних рекомендаціях Європейського товариства судинної хірургії (ESVS) наголошується на важливості оцінки вразливості бляшок. Так, рекомендації ESVS 2017 р. були першими, що запропонували клінічні/візуалізаційні критерії для виявлення вищого ризику інсульту в когорті пацієнтів з АКС, які отримують медикаментозну терапію, і яких можна націлити на реваскуляризацію. Представлені шість критеріїв «високого ризику інсульту» були підтверджені мета-аналізом 64 обсерваційних досліджень 2020 року, в якому отримано нові дані та запропоновано дев'ять критеріїв «високого ризику» у пацієнтів з АКС. Вони включили наявність ліпідного або некротичного ядра, оточеного фіброзною тканиною з можливою кальцифікацією за даними МРТ, що відповідали IV-V типам бляшки за морфологічною класифікацією Американської кардіологічної асоціації (AHA); бляшку VI типу за АНА з поверхневим дефектом, крововиливом або тромбом за даними МРТ; ехопрозорість бляшки; велике некротичне ядро, багате ліпідами; «німий» інфаркт мозку; тонкий/розірваний фіброзний ковпачок; виразка бляшки; внутрішньобляшковий крововилив, порушення цереброваскулярної реактивності і спонтанна мікроемболізація за даними транскраніальної доплерографії [3].

Рекомендації ESVS 2023 р. посиляються на дані мета-аналізів з клінічних та візуальних чинників підвищеного ризику пізнього інсульту в пацієнтів з АКС зі ступенем стенозу понад 50%. Серед них представлені, зокрема, ультрасонографічні (УС) чинники – ехопрозорість бляшки, яка підвищує ризик ішемічної події в 2,6 рази, порівняно з ехощільною АБ, а також велика площа бляшки у пацієнтів зі стенозом понад 70% з підвищенням ризику в 2,0–5,8 рази відповідно збільшенню площі АБ більше 40 та 80 мм² відповідно [4].

Незважаючи на існуючі системи оцінки окремих модальностей АБ (наприклад, модифіковані типи уражень АНА для МРТ, оцінка каротидних бляшок для ультразвукового дослідження), універсальної класифікації для різних візуальних методів оцінки АБ не існує. Використовуючи підхід мультимодального аналізу група експертів визнала необхідність розробки системи класифікації каротидної бляшки та її визначальних характеристик з метою систематизації візуальної оцінки та звітності. Запропонована класифікація Plaque-RADS запроваджує оцінку тяжкості атеросклеротичного ураження на основі морфології та складу каротидної АБ на додаток до кількісного параметра «стеноз» за допомогою комплексу радіологічних досліджень, що включають ультразвук,

Current non-invasive carotid stenoses imaging techniques have demonstrated their ability to characterize atherosclerotic plaque (AP) features as predictors of future ischemic events, offering significant contribution to risk group stratification. The 2017 European Society of Cardiology Clinical Practice Guidelines advise assessing, in addition to the degree of ACS, the characteristics of plaque imaging, which may indicate an increased risk of ipsilateral stroke. This includes, among other things, intraplaque hemorrhage or lipid-enriched necrotic nucleus in magnetic resonance imaging (MRI) and large echotransparent plaques or enlargement of hypoechogenic sites in ultrasound (US) examination [2].

Clinical practice guidelines from the European Society for Vascular Surgery (ESVS) emphasize the importance of assessing plaque vulnerability. Thus, the 2017 ESVS recommendations were the first to propose clinical and imaging criteria to identify a higher risk of stroke in a cohort of patients with ACS who can be targeted for revascularization. The 6 «high risk stroke» criteria presented were supported by the meta-analysis of 64 observational studies in 2020, which obtained new data and proposed 9 «high risk» criteria in patients with ACS. These included the presence of a lipid or necrotic nucleus surrounded by fibrous tissue with possible calcification shown by MRI data consistent with IV–V plaque types according to the morphological classification of the American Heart Association (AHA); VI-type plaque according to AHA with surface defect, MRI-registered hemorrhage or blood clot; plaque echotransparency; a large necrotic nucleus rich in lipids; «mute» brain infarction; thin/ruptured fibrous cap; plaque ulcer; intraplaque hemorrhage, impaired cerebrovascular reactivity and spontaneous microembolization according to transcranial dopplerography [3].

The 2023 ESVS guidelines cite data from meta-analyses of clinical and visual factors of increased risk of late stroke in patients with ACS with a stenosis degree higher than 50%. Among them, ultrasonographic (US) factors are presented – plaque echo-transparency, which increases the risk of an ischemic event 2.6 times compared to echodense AP, as well as a large plaque area in patients with a greater than 70% stenosis and a 2.0–5.8 times risk increase [4].

Despite existing assessment systems for individual AP modalities (e.g. modified AHA lesion types for MRI, carotid plaque assessment for US), there does not exist any universal classification for different visual methods of AP assessment. Using a multimodal analysis approach, a team of experts has proposed a classification of the carotid plaque and its defining characteristics for the purpose of systematization of visual assessment and reporting. The proposed Plaque-RADS classification introduces an assessment of the severity of atherosclerotic lesion based on the morphology and composition of carotid AP in addition to the quantitative parameter «stenosis» with the help of a set of radiological studies involving ultrasound, multispiral computed tomographic angiography (MSCTA) and MRI, with categories from 1 (complete absence of plaques) up to 4 (a complicated plaque). The criteria for plaque evaluation include maximum wall thickness, a fibrous cap; intraplaque hemorrhage; lipid-saturated necrotic nucleus, as well as «additional signs» of plaque vulnerability, namely inflammation and neovascularization

мультиспіральну комп'ютерну томографічну ангиографію (МСКТА) та МРТ, з категоріями від 1 (повна відсутність бляшки) до 4 (ускладнена бляшка). У критерії оцінки бляшки включено максимальну товщину стінки, фіброзний ковпак; внутрішньобляшковий крововилив; насичене ліпідами некротичне ядро, а також «допоміжні ознаки» вразливості бляшок, а саме запалення і неоваскуляризація бляшок, позитивне ремоделювання сонної артерії, прогресування стенозу та кальцифікація, що можуть бути додані до категорій 3 та 4 [5].

На основі представленого підходу УС діагностиці серед радіологічних методів оцінки АБ підлягають категорії з 2 до 3а, інші визначаються з підключенням МРТ та МСКТА [5]. Так, УС оцінці з основних критеріїв доступні: максимальна товщина стінки (товщина АБ), яка розглядається в категоріях до 3 мм та ≥ 3 мм, останню розглядають як таку, що підвищує ризик ускладнень; товстий фіброзний ковпак (покришка), зона низької щільності, яку може представляти насичене ліпідами некротичне ядро або внутрішньобляшковий крововилив. З допоміжних критеріїв традиційна УС здатна оцінити кальцифікацію та позитивне ремоделювання.

Втім, сучасні УС техніки поглиблюють діагностичні можливості структурної характеристики АБ та здатні доповнити традиційну УС оцінку.

Ідентифікація вразливої каротидної бляшки є багатообіцяючим клінічним застосуванням еластографії зсувної хвилі (Shear Wave Elastography – SWE). Дослідження показують хорошу відтворюваність та потенційну клінічну користь модуля Юнга, його кореляції з якісною оцінкою АБ у В-режимі за шкалою Gray-Weale. Продемонстровано, що значно нижчий модуль Юнга спостерігався в АБ з крововиливами або тромбами всередині, крім того визначено асоціацію низьких значень модуля Юнга з ішемічними подіями [6], тобто характеристика жорсткості АБ за даними SWE може розглядатись як інструмент для оцінки її потенційної нестабільності.

Візуалізація новоутворених внутрібляшкових судин (неоваскуляризація) останнім часом розглядається як можливий фактор її нестабільності і як потенційне джерело внутрішньобляшкового крововиливу [7]. Звичайні доплерівські дослідження запобігають візуалізації дрібних судин, вважається, що оцінка мікроваскуляризації АБ можлива за допомогою контрастної УС [8]. Нова УС техніка «чудового мікроваскулярного зображення» (superb microvascular imaging – SMI) дозволяє ідентифікувати низькошвидкісні сигнали потоку без використання ультразвукового контрасту, результати SMI-візуалізації співвідносяться з оцінкою новоутворених судин при гістологічному дослідженні [9].

Зважаючи на технічну складність рутинного застосування МСКТА та МРТ для оцінки вразливості каротидної АБ, перспективним може бути використання нових УС технік SMI, SWE поряд із застосуванням традиційних УС критеріїв.

Мета роботи – визначити ультрасонографічні критерії вразливої каротидної бляшки на підставі оцінки характеристик бляшки з використанням сучасних ультразвукових технік.

of plaques, positive carotid remodeling, stenosis progression and calcification, which can be added to categories 3 and 4 [5].

On the basis of the presented approach, among the radiological methods of AP assessment, categories from 2 to 3a are subject to US diagnostics; others are determined with the help of MRI and MSCTA [5]. Thus, the following main criteria are available for US assessment: the maximum wall thickness (AP thickness), which is considered in categories up to 3 mm and ≥ 3 mm, where the latter is considered to be increasing the risk of complications; a thick fibrous cap, a low-density area that may be represented by a lipid-saturated necrotic nucleus or intraplaque hemorrhage. Of the auxiliary criteria, traditional US is able to evaluate calcification and positive remodeling.

However, modern US techniques deepen the diagnostic capabilities of the AP structural characteristics and are able to complement the traditional US assessment.

The identification of the vulnerable carotid plaque is a promising clinical application of shear wave elastography (Shear Wave Elastography – SWE). Studies show the potential clinical benefit of Young's modulus, its correlation with a qualitative B-mode AP score on the Gray-Weale scale. It has been demonstrated that a significantly lower Jung modulus was observed in AP with hemorrhages or blood clots inside. Besides, the association of low Young modulus values with ischemic events [6] was determined, that is, the characteristics of AP stiffness according to SWE data can be considered as a tool for assessing its potential instability.

Imaging of neoplastic vessels (neovascularization) has recently been considered as a potential source of intraplaque hemorrhage [7]. It is believed that the assessment of AP microvascularization is possible with the help of contrast US [8]. The new US technique of «superb microvascular imaging» (SMI) allows you to identify low-speed flow signals without the use ultrasonic contrast; the results of SMI imaging are correlated with the assessment of newly formed blood vessels in a histological study [9].

Due to the technical complexity of the routine use of MSCTA and MRI to assess the vulnerability of the carotid AP, the use of new US techniques of SMI and SWE along with the use of traditional US criteria can be promising.

Objective – define ultrasonographic criteria for vulnerable carotid plaque based on evaluation of plaque characteristics using current ultrasonic techniques.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Робота базується на аналізі даних 105 пацієнтів віком 41–84 роки, середній вік $67,1 \pm 10,1$ (Me = 69,0; IQR: 59,0–74,0), переважали чоловіки – 79 осіб (75,2%). Пацієнти обстежені на базах: Національного наукового центру Інституту кардіології імені М.Д. Стражеска, Медичного центру «Сонолайф» та Комунального некомерційного підприємства Київської обласної ради «Київська обласна клінічна лікарня» у 2020–2024 рр. Комплекс досліджень включав оцінку клініко-анамнестичних даних, ультразвукове дуплексне сканування (УЗДС) магістральних судин шії з використанням УЗ систем Toshiba Aplio 400 і Canon i800, МРТ головного мозку та/або МСКТ головного мозку з метою визначення симптомів та радіологічних ознак ішемічного інсульту. 24 пацієнтам у гострому періоді інсульту виконано за показаннями МСКТА судин шії та головного мозку (МСКТ GE Revolution EVO, DLP = 2430 mGy-cm). У дослідження включені пацієнти із встановленим стенозом внутрішньої сонної артерії (ВСА) за даними дуплексної УС, оцінка проводилась за стандартною методикою з визначенням ступеня стенозу за протоколом NASCET [4], включені пацієнти зі ступенем стенозу ВСА понад 20%. У дослідження не включали пацієнтів з порушеннями серцевого ритму з метою виключення кардіоемболічного підтипу ішемічного інсульту.

За допомогою дуплексної УС оцінювали планіметричну та гемодинамічну складову стенозів. Визначали максимальну товщину АБ, характеризували ехо-типи АБ відповідно класифікації Gray-Weale [10].

Впроваджені нові техніки оцінки АБ додатково до традиційних режимів УС. Техніка еластографії зсувної хвилі (SWE) застосована для визначення щільності бляшки, оцінювався показник модуль Юнга в кПа. Виконували запропоновані рекомендації для отримання оптимальної візуалізації в повздовжному скані [11]. Технічні можливості оцінки АБ за допомогою SWE були сприятливими для 84 пацієнтів, оцінювали АБ з якісною візуалізацією, без вираженої кальцифікації. Стандартизували налаштування сканера для SWE: колірний діапазон (0–180 кПа), акустична потужність (0,0), посилення (70–90%). Обирали зону інтересу SWE (ROI) з покриттям всієї бляшки зі стінкою сонної артерії та м'якими тканинами поблизу в два-три рази більше розміру АБ. Колірну карту SWE оцінювали за такими параметрами: синій колір для відображення низького модуля Юнга (м'який), червоний колір – для високого модуля Юнга (жорсткий).

Техніка «чудової мікросудинної візуалізації» (SMI), наявна в програмному забезпеченні використаних нами УЗ систем, проводилась з метою пошуку новоутворених судин у структурі АБ. Застосування SMI було технічно можливим у 96 випадках. SMI застосовано у двох режимах: монохромному (відтінки сірого) і кольоровому. Для отримання високоякісних зображень проводили корекцію параметрів зображення: шкала швидкості менше ніж 2,5 см/с, підсилення чутливості кольору, збільшення часу згладжування для покращення тимчасової роздільної здатності [12].

МСКТА проведена 24 пацієнтам в гострому періоді ішемічного інсульту. Додатково до стандартного

The work is based on an analysis of data from 105 patients aged 41 to 84, average age 67.1 ± 10.1 (Me = 69.0, IQR: 59.0–74.0), males predominated – 79 (75.2%). The patients were examined at the bases of the National Scientific Center of M. D. Strazhesko Institute of Cardiology, «Sonolife» Medical Center and the Municipal Non-Profit Enterprise of the Kyiv Regional Council «Kyiv Regional Clinical Hospital» in 2020–2024. The set of studies included the evaluation of clinical and anamnestic data, ultrasound duplex scanning of the main vessels of the neck using Toshiba Aplio 400 and Canon i800 ultrasound systems, MRI of the brain and/or MSCT of the brain in order to determine symptoms and radiological signs of ischemic stroke. MSCTA of the neck and brain vessels (MSCT GE Revolution EVO, DLP = 2430 mGy-cm) was performed in 24 patients in the acute period of stroke according to indications. The study included patients with established internal carotid artery (ICA) stenosis according to duplex US data; the assessment was carried out according to the standard method, with determination of the degree of stenosis according to the NASCET protocol [4]; it included patients with the degree of ICA stenosis higher than 20%. The study did not include patients with heart rhythm disorders in order to exclude the cardioembolic subtype of ischemic stroke.

The planimetric and hemodynamic components of stenoses were evaluated using duplex US. The maximum thickness of AP was determined, the echo types of AP were characterized according to the Gray-Weale classification [10].

New AP assessment techniques have been introduced in addition to traditional US modes. The shear wave elastography (SWE) technique is used to determine the density of the plaque, the Jung modulus in kPa was estimated. Recommendations to obtain optimal visualization in a longitudinal scan were implemented [11]. The technical capabilities of evaluating AP with SWE were favourable for 84 patients; we evaluated clearly visible AP, without significant calcification. The scanner settings for SWE were standardized: colour range (0–180 kPa), acoustic power (0.0), gain (70–90%). The SWE region of interest (ROI) was adjusted to cover the entire plaque with carotid artery wall and nearby soft tissue about two to three times the size of the plaque. To evaluate the SWE color map, the following options were selected: the blue color on the elastogram showed a low Young modulus (soft), the red color indicated a high Young modulus (hard).

The technique of excellent microvascular imaging (SMI), available in the software of the systems we used, was carried out in order to search for newly formed vessels in the structure of AP. The use of SMI was technically possible in 96 cases. SMI was used in two modes: monochrome (shades of gray) and colour. To obtain high-quality images, the image parameters were corrected-adjusted: a speed scale of less than 2.5 cm/s, an increase in colour sensitivity, an increase in smoothing time to improve time resolution [12].

MSCTA was performed according to the indications in 24 patients the acute period of ischemic stroke. In addition to the standard examination, we introduced the determination of the plaque density with a view to

обстеження нами запроваджено визначення щільності бляшки з метою наступного порівняння з її УС-характеристиками. Щільність бляшок вимірювали за допомогою кількох накреслених вручну еліпсоїдних зон інтересу (ROI) на осьовий зріз, що охоплювали не менше ніж 70% площі бляшок. Залежно від розміру бляшки проводили від 5 до 10 вимірювань в ділянках площею до 2 мм². Під час вимірювання уникали ділянки кальцифікації та посиленого контрастом просвіту судини. Була розрахована середня щільність в одиницях HU вимірних ROI на кожному аксіальному перерізі. З цього було розраховано середнє репрезентативне значення щільності в одиницях HU для всієї бляшки [13].

За даними клінічних та радіологічних досліджень пацієнти розподілені на дві групи. 55 пацієнтів сформували групу симптомного каротидного стенозу (СКС), в них встановлено ознаки порушення мозкового кровообігу в каротидному басейні протягом останніх 6 місяців: ішемічний інсульт – в 53 випадках, транзиторна ішемічна атака у двох спостереженнях. 50 пацієнтів із безсимптомним перебігом сформували групу асимптомного каротидного стенозу (АКС). Групи зіставляли за віком ($U=1279,0$, $p=0,51$) і статтю ($\chi^2=1,41$ $p=0,24$).

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою пакета програм MS Office та «Statistika 6». Оцінку статистичної значимості різниці між групами проводили з урахуванням невідповідності різних параметрів нормального розподілу, для порівняння кількісних показників – за критерієм Манна–Уїтні, для якісних показників – за критерієм χ^2 , визначали відносний ризик впливу чинника на розвиток події. Оцінювався рівень значимості $p \leq 0,05$.

Дослідження виконані у відповідності до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964–2000 рр.) та «Конвенції Ради Європи щодо прав людини та біомедицини» у рамках програми дисертаційного дослідження. Від усіх учасників отримано інформовану згоду на участь у дослідженні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними радіологічних досліджень у пацієнтів групи СКС вогнище ішемії в басейні кровопостачання правої ВСА мало місце в 24 випадках, лівої ВСА – в 22, в обох каротидних басейнах – в 7. Оцінювались вогнища ішемії коркової або підкоркової локалізації розмірами $\geq 1,5$ см у групі АКС за даними МРТ домінували ознаки дисциркуляторних змін головного мозку.

Каротидні стенози у пацієнтів переважно мали двобічну локалізацію, у групі СКС у 52 (94,5%), у групі АКС – в 49 (82,0%). Співставлення у групах проводились за такими УС характеристиками каротидного стенозу: ступенем стенозування ВСА за протоколом NASCET, максимальна товщина АБ, локальні зміни кровотоку в зоні стенозу ВСА, ехо-тип АБ за класифікацією Gray-Weale, наявність виразкувань, наявність мікроангіопатії за даними SMI, показники жорсткості за даними SWE. Додатково проведені співставлення характеристик жорсткості АБ, оцінених за даними МСКТА та даними УС у 24 пацієнтів.

comparing it with its US characteristics subsequently. Plaque density was measured using several hand-drawn ellipsoid regions of interest (ROIs) per axial slice covering at least 70% of the plaque area. Depending on the size of the plaque, 5 to 10 measurements were made in areas of up to 2 mm². During the measurement, we avoided the calcification site and the contrast-enhanced lumen of the vessel. The average density in HU units of measured ROIs at each axial section was calculated. From this, the average representative density value in HU units for the entire plaque was calculated [13].

According to clinical and radiological data, patients were divided into 2 groups. 55 patients formed the symptomatic carotis stenosis (SCS) group, they showed signs of cerebral circulation disorder in the carotid basin during the last 6 months: ischemic stroke – in 53 cases, transient ischemic attack in 2 observations. 50 asymptomatic patients formed the asymptomatic carotis stenosis (ACS) group. The groups were age- and gender-matched ($U = 1279.0$, $p = 0.51$) and ($\chi^2 = 1.41$, $g = 0.24$) respectively.

The statistical analysis was carried out with the help of MS Office and Statistika 6 software packages. The statistical significance of the difference between the groups was assessed taking into account the discrepancy between the data with the parameters of the normal distribution; for comparison of quantitative indicators – according to the Mann–Whitney criterion, for qualitative indicators – according to the χ^2 criterion, the relative risk of the factor influence on the development of the event was determined. The assessed level of significance was $p \leq 0,05$.

The studies were carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association (1964–2000) and the «Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine» within the framework of the dissertation research program. All the participants gave their informed consent to participate in the study.

RESULTS AND DISCUSSION

According to radiological studies in patients of the SCS group, the focus of ischemia in the blood supply basin of the right ICA occurred in 24 cases, of the left ICA in 22, and in both carotid basins in 7 cases. Ischemia lesions of cortical or subcutaneous localization ≥ 1.5 cm in size were assessed. According to MRI data, signs of discirculatory brain changes were prevalent in ACS group»

Carotid stenoses in patients mainly had bilateral localization, 52 (94.5%) in the SCS group, 49 (82.0%) in the ACS group. Comparisons in the groups were carried out according to the following US characteristics of carotid stenosis: the degree of ICA stenosis according to the NASCET protocol, the maximum thickness of AP, local changes in blood flow in the zone of ICA stenosis, the echo type of AP according to the Gray-Weale classification, the presence of ulcers, the presence of microvascularization according to SMI data, stiffness indicators according to SWE data. In addition, comparisons of the stiffness characteristics of AP were carried out, assessed according to the MSCTA data and the US data in 24 patients.

Порівняння у групах свідчить про більш високий відсоток стенозування ВСА у групі СКС, відзначена достовірна різниця справа ($U = 601,5$; $p = 0,01$). Відповідно, порушення лінійної швидкості кровотоку в зоні стенозу також частіше зустрічались у групі СКС, продемонстрували значущі відмінності по правому каротидному басейну ($\chi^2 = 4,40$; $p = 0,04$; відносний ризик події збільшувався в 2,3 рази).

Максимальна товщина АБ виявилась статистично значуще більшою у групі СКС по правим ВСА, ($U=680,0$; $p=0,02$), по лівим ВСА різниця статистично не значима. Додатково проведено співставлення у групах показника максимальної товщини АБ у градаціях $\geq 2,5$ мм, АБ ≥ 3 мм, АБ $\geq 3,5$ мм. Встановлено статистично значущу відмінність у групах за показником АБ $\geq 3,5$ мм з обох боків (справа $\chi^2 = 5,04$; $p = 0,03$ та зліва $\chi^2 = 4,2$; $p = 0,04$), відносний ризик події (порушення мозкового кровообігу) збільшувався в 2,1–2,2 рази (табл. 1).

Comparison in groups indicates a higher percentage of ICA stenosis in SCS group, a significant difference on the right was noted ($U = 601,5$; $p=0,01$). Accordingly, blood flow velocity in the stenosis zone were also more common in the SCS group, significant differences were shown in the right carotid basin ($\chi^2 = 4.40$; $p=0,04$; the relative risk of the event increased 2.3-fold).

The maximum thickness of the AP was statistically significantly greater in the SCS group in the right ICA, ($U = 680.0$; $p = 0.02$), while in the left SCA, the difference is not statistically significant. In addition, a comparison of the indicator of maximum AP thickness in gradations of $\geq 2,5$ mm, AP ≥ 3 mm, AP $\geq 3,5$ mm was carried out. A statistically significant difference in groups was found/established in terms of AP $\geq 3,5$ mm on both sides (right $\chi^2 = 5.04$; $p = 0.03$ and left $\chi^2 = 4.2$; $p = 0.04$); the relative risk of the event (cerebral circulation disorder) increased by 2.1–2.2 times (Table 1).

Таблиця 1. Ультрасонографічна характеристика каротидних стенозів у групах
Table 1. Ultrasonography characterization of carotid stenoses in groups

Показник / Indicator	Групи / Groups				Порівняння у групах Comparison in groups
	СКС / SCS		АКС / ACS		
	справа on the right	зліва on the left	справа on the right	зліва on the left	U; p; χ^2 ;
Ступінь стенозу / Degree of stenosis, % Me (Q1–Q3)	45 (30–60)	36 (25–60)	30 (20–50)	35 (25–50)	Справа / on the right $U = 601,5$; $p = 0,01$; Зліва / on the left $U = 940,0$; $p = 0,44$
Товщина АБ, мм / AP thickness, mm Me (Q1–Q3)	3,3 (2,5–3,9)	3,1 (2,3–3,7)	2,7 (2,1–3,3)	3,0 (2,3–3,4)	Справа / on the right $U = 680,0$; $p = 0,02$; Зліва / on the left $U = 959,5$; $p = 0,56$
Товщина АБ більше 3,5 мм (кількість, (%)) AP thickness more than 3.5mm; quantity, (%)	20 (40)	17 (35,4)	7 (17,5)	7 (16,3)	Справа / on the right $\chi^2 = 5,04$; $p = 0,03$; RR=2,2; Зліва / on the left $\chi^2 = 4,2$; $p = 0,04$; RR = 2,1
Тип АСБ за Gray-Weale, кількість (%) Echo-type by Gray-Weale quantity, (%)					
1	4 (8,0)	5 (10,4)	1 (2,5)	–	Справа / on the right $\chi^2_4 = 19,4$; $p = 0,001$; Зліва / on the left $\chi^2_4 = 12,4$; $p = 0,01$
2	16 (32,0)	13 (27,1)	2 (5,0)	5 (11,6)	
3	18 (36,0)	13 (27,1)	14 (35,0)	14 (32,6)	
4	10 (20,0)	15 (31,3)	23 (57,5)	24 (55,8)	
5	2 (4,0)	2 (4,2)	–	–	
Жорсткість АСБ, кПа / AP stiffness, kPa, Me (Q1–Q3)	70,0 (57,0–80,0)	72,0 (60,0–79,0)	82,0 (77,5–89,0)	85,0 (74,0–94,0)	Справа / on the right $U = 390$; $p = 0,001$; Зліва / on the left $U = 380$; $p = 0,001$
Наявність мікровакуляризації Presence of microvascularization n/N, кількість / quantity, (%)	30/49 (61,2)	29/48 (60,4)	14/36 (38,8)	17/43 (39,5)	Справа / on the right $\chi^2 = 4,2$; $p = 0,04$; Зліва / on the left $\chi^2 = 4,0$; $p = 0,05$

Співставлення ехо-структури АБ у режимі сірої шкали відповідно ехо-типам за класифікацією Gray-Weale показали статистично значимі відмінності у групах: $\chi^2_4 = 19,4$; $p = 0,001$ по правим ВСА, та $\chi^2_4 = 12,4$; $p = 0,01$ по лівим ВСА. У групі СКС здебільше зустрічались неоднорідні АБ з переважанням гіпоехогенного (2-й тип) та гіперехогенного (3-й тип) компонентів, у групі АКС – частіше виявлені гіперехогенні АБ 3-го та 4-го типу. 5-й тип АБ

Comparison of the AP echo structure in gray scale mode according to the Gray-Weale classification of echo-types showed statistically significant differences in the groups: $\chi^2_4 = 19.4$; $p = 0.001$ in the right ICA and $\chi^2_4 = 12.4$; $p = 0.01$ in the left ICA. In the SCS group, heterogeneous APs with the prevalence of hypoechogenic (type 2) and hyperechogenic (type 3) components were more common, in the ACS group, hyperechogenic APs of type 3 and 4 were more often detected. Type 5 of

не визначеної ехогенності за рахунок ехо-тіні виключався з аналізу. Частота умовно нестабільних бляшок низької ехогенності (1-го типу) була малою та складала в 1-й групі 2 (4,0%) справа та 2 (4,2%) зліва.

Визначення жорсткості АБ за допомогою SWE дозволило виділити бляшки з модулем Юнга від 34 до 102 кПа. У групі СКС рівень жорсткості був достовірно нижчим (Me = 70,0 кПа – в правих ВСА, Me = 72,0 – в лівих ВСА) порівняно з групою АКС (Me = 82,0 кПа в правих ВСА, p = 0,001; Me = 85,0, в лівих ВСА, p = 0,001), (рис. 1). Ми не оцінювали за допомогою SWE бляшки з вираженою кальцифікацією (5-й тип за Gray-Weale) та товщиною менше 2 мм.

AP of undefined echogenicity due to echo-shadow was excluded from the analysis. The occurrence of conditionally unstable plaques of low echogenicity (1 type) was low: there were 2 in group 1 (4.0%) on the right and 2 (4.2%) on the left.

Determining the stiffness of AP using SWE made it possible to isolate plaques with a Young modulus from 34 to 102 kPa. In the SCS group, the stiffness level was significantly lower (Me = 70.0 kPa in the right ICA, Me = 72.0, in the left ICA) compared to the ACS group (Me = 82.0 kPa in the right ICA, p = 0.001; Me = 85.0, in left ICA, p = 0.001), (Fig. 1). We did not evaluate plaques with pronounced calcification (type 5 by Gray-Weale-Geroulakos) and thickness less than 2 mm with the help of SWE.

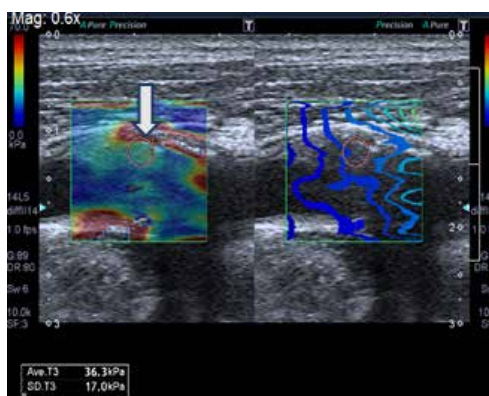


Рис. 1. Оцінка атеросклеротичної бляшки сонної артерії за допомогою SWE. Забарвлення переважно в синій колір відповідає низькій жорсткості бляшки

Fig. 1. SWE assessment of the atherosclerotic carotid plaque. The blue staining corresponds to the low stiffness of the plaque

Результати даних застосування режиму SMI показали наявність мікроеваскуляризації переважно в бляшках 2-го та 3-го типу з переважанням знахідок у групі пацієнтів з СКС (рис. 2). Локуси мікросудин були відсутніми в АСБ 4-го типу. Частота реєстрації мікроеваскулярних локусів була більшою у групі пацієнтів із перенесеними інсультами, становила у правих ВСА 61,2% у групі СКС, та 38,8 – у групі АКС ($\chi^2 = 4,2$; p = 0,04), по лівих ВСА 60,4 та 39,5% у групах СКС та АКС відповідно ($\chi^2 = 4,0$; p = 0,05).

The results of the SMI regimen showed the presence of microvascularization mainly in type 2 and 3 plaques with a predominance of finds in the group of patients with SCS (Fig. 2). Microvascular loci were absent in type 4 ASP. The incidence of microvascular loci was higher in the group of patients with stroke. It was 61.2% in the right ICA and 38.8% in the ACS group ($\chi^2 = 4.2$; p = 0.04), on the left ICA 60.4% and 39.5% in the SCS and ACS groups, respectively ($\chi^2 = 4.0$; p=0.05).

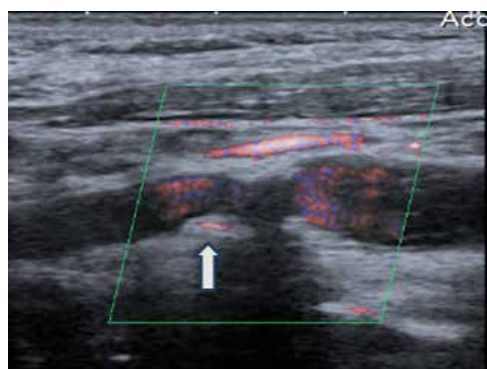


Рис. 2. Мікроеваскуляризація атеросклеротичної бляшки сонної артерії в режимі кольорового SMI
Fig. 2. Microvascularization of the atherosclerotic carotid plaque in the mode of colored SMI

За критерієм ускладнення АБ з виразкуванням поверхні в наших спостереженнях не виявило достовірних відмінностей у групах ($\chi^2 = 1,1$; p = 0,30 по правій ВСА, та $\chi^2 = 2,5$; p = 0,11 по лівій ВСА).

According to the criterion of AP complication with surface ulceration, in our observations there were no significant differences in the groups ($\chi^2 = 1.1$; p = 0.30 on the right SCA and $\chi^2 = 2.5$; p = 0.11 on the left ICA).

Таким чином, достовірні відмінності у групах спостережень встановлено за такими показниками: максимальна товщина бляшки (по правих ВСА), значущою величиною виявилась товщина бляшки $\geq 3,5$ мм, ступінь стенозування (справа), типи бляшок за класифікацією Gray-Weale, жорсткість бляшки за даними SWE, наявність мікроембрізації за даними SMI. Отримані результати можуть бути враховані у прогнозуванні ризику розвитку ішемічних подій на боці каротидного стенозу в комплексі інших клінічних показників, а також можуть бути застосовані для персоналізованого підходу при плануванні подальшого лікування пацієнта.

З метою порівняння даних досліджень жорсткості АБ, визначених різними радіологічними методами (УС у режимі сірої шкали, УС у режимі SWE та МСКТА) у 24 пацієнтів проведено співставлення кількісних показників жорсткості між собою та з ехо-типами бляшки за допомогою рангової кореляції Спірмена.

Вивчені кореляційні зв'язки між середнім показником жорсткості за даними SWE (кПа) та показниками щільності (середній, мінімальний та максимальний) за даними МСКТА (в одиницях HU). Встановлено кореляційні зв'язки середньої сили: між середнім показником жорсткості АБ за даними SWE та рівнем щільності за даними МСКТА – середнім ($\rho = 0,60$; $p = 0,004$, двобічний зв'язок) та мінімальним ($\rho = 0,54$; $p = 0,012$, двобічний зв'язок).

Досліджені співвідношення ехо-типів АБ за класифікацією Gray-Weale та рівнів жорсткості за даними SWE. Визначено, що I-II ехо-типам АБ відповідає діапазон показників середньої жорсткості за SWE 40–55 кПа (Me = 51,5, (Q1–Q3): 41,5–61,7); III типу – показники середньої жорсткості за SWE 56–69 кПа (Me = 62,0, (Q1–Q3): 54,0–66,0); IV типу АБ – 70 і більше кПа (Me = 74,0, (Q1–Q3): 70,0–74,0) кПа, коефіцієнт кореляції Кендала ($\tau = 0,56$; $p = 0,006$, двобічний зв'язок). Встановлені двобічні кореляційні зв'язки середньої сили між ехо-типом АБ за Gray-Weale та показником жорсткості за даними SWE (кПа): $\rho = 0,57$; $p = 0,007$, що свідчить про певну відповідність характеристик ехо-типів бляшки за даними сірої шкали та жорсткості за SWE.

Нами вивчені співвідношення ехо-типів АБ за класифікацією Gray-Weale та рівнів щільності АБ за даними МСКТА. Встановлено, що I-II типам АБ відповідають середній показник щільності за МСКТА $38,7 \pm 2,9$ (Me = 38,5, (Q1–Q3): 36,0–41,2) HU; III типу – середня щільність за МСКТА $43,7 \pm 8,9$ (Me = 41,5, (Q1–Q3): 37,2–54,0) HU; IV типу АБ – середня щільність за МСКТА $46,3 \pm 2,3$ (Me = 45,0, (Q1–Q3): 45,0–46,0) HU. Встановлені кореляційні зв'язки середньої сили між ехо-типом АБ за Gray-Weale та щільністю АБ за МСКТА: $\rho = 0,53$; $p = 0,014$ для показника середньої щільності; $\rho = 0,49$; $p = 0,021$ для показника мінімальної щільності. Отримані дані підтверджують відповідність оцінки характеристики бляшки за даними сірої шкали та щільності за МСКТА, більш статистично значимим виявився показник середньої щільності за МСКТА порівняно з оцінкою мінімальної щільності. Аналіз показника максимальної щільності за МСКТА не визначив кореляційних зв'язків з УС критеріями (табл. 2).

Thus, reliable significant differences in the observation groups were established according to the following indicators: the maximum thickness of the plaque (on the right ICA), the thickness of the plaque was ≥ 3.5 mm, the degree of stenosis (on the right), the types of plaques according to the Gray-Weale classification, the stiffness of the plaque according to SWE data, the presence of microvascularization according to SMI data. The results can be taken into account in predicting the risk of ischemic events on the side of carotid stenosis in combination with other clinical indicators, and can also be applied for a personalized approach in the planning of further treatment of the patient.

In order to compare data from AP stiffness studies obtained by different radiological methods (gray-scale US, SWE-mode US and MSCTA), quantitative stiffness indicators of 24 patients were compared with each other and with echo-types of plaque using the Spearman rank correlation.

The correlation relationships between the mean stiffness score from the SWE data (kPa) and the density scores (mean, minimum and maximum) from the MSCTA data (in HU units) were studied. Medium strength correlations were established: between the average AP stiffness indicator according to SWE data and the density level according to the MSCTA data – average ($\rho = 0.60$; $p = 0.004$, two-way bond) and minimum ($\rho = 0.54$; $p = 0.012$, two-way bond).

The ratios of AP echo types according to Gray-Weale classification and stiffness levels according to SWE data were investigated. It was determined that the I-II echo types of AP correspond to the range of average stiffness indicators according to SWE 40-55 kPa (Me = 51.5, (Q1–Q3): 41.5–61.7); Type III – indicators of average stiffness according to SWE 56–69 kPa (Me = 62.0, (Q1–Q3): 54.0–66.0); type IV AP – 70 or more kPa (Me = 74.0, (Q1–Q3): 70.0–74.0) kPa, Kendall correlation coefficient ($\tau = 0.56$; $p = 0.006$, two-way bond). Two-way correlations of medium strength between the AP echo type according to Gray-Weale and the stiffness indicator according to SWE (kPa) were established: $\rho = 0.57$; $p = 0.007$, which indicates a certain compliance of the characteristics of the echo types of the plaque according to the gray scale and the stiffness according to SWE.

We studied the ratio of AP echo types according to the Gray-Weale classification and AP density levels according to the MSCTA. It was found that the I-II types of AP correspond to the average density indicator according to MSCTA 38.7 ± 2.9 (Me = 38.5, (Q1–Q3): 36.0–41.2) HU; Type III – average density according to MSCTA 43.7 ± 8.9 (Me = 41.5, (Q1–Q3): 37.2–54.0) HU; type IV AP – average density as per MSCTA 46.3 ± 2.3 (Me = 45.0, (Q1–Q3): 45.0–46.0) HU. Average strength correlation between the AP echo type by Gray-Weale and the AP density by MSCTA: $\rho = 0.53$; $p = 0.014$ for average density; $\rho = 0.49$; $p = 0.021$ for minimum density. The obtained data confirm the conformity of the estimate of the plaque characteristics according to the gray scale and density according to the MSCT, the average density indicator according to the MSCT compared to the estimate of the minimum density was more statistically significant. The analysis of the maximum density indicator according to the MSCTA did not determine correlation relations with the US criteria (Table 2).

Таблиця 2. Кореляційна матриця показників щільності та ехо-типів каротидних бляшок (коефіцієнт кореляції Спірмена (ρ) та рівень значимості (p))
Table 2. The correlation matrix of density and echo types of carotid plaques (Spearman correlation coefficient (ρ) and significance level (p))

Показник / Indicator	Щільність за МСКТА Density according to MSCTA			Ехо-тип за Gray-Weale Echo type by Gray-Weale	Жорсткість SWE Stiffness by SWE
	minimal	maximal	mean		
Щільність за МСКТА Density according to MSCTA	1,000	-0,183 0,427	0,651 0,001	0,499 0,021	0,539 0,012
Щільність за МСКТА Density according to MSCTA	-0,183 0,427	1,000	0,509 0,018	0,183 0,427	0,223 0,331
Щільність за МСКТА Density according to MSCTA	0,651 0,001	0,509 0,018	1,000	0,529 0,014	0,601 0,004
Ехо-тип за Gray-Weale Echo-type by Gray-Weale	0,499 0,021	0,183 0,427	0,529 0,014	1,000	0,572 0,007
Жорсткість за SWE Stiffness by SWE	0,539 0,012	0,223 0,331	0,601 0,004	0,572 0,007	1,000

Результати співставлень ехо-характеристик та жорсткості АБ, отриманої за допомогою МСКТА та УС в наших спостереженнях, свідчать про ефективність УС методів оцінки структури бляшки. З одного боку, це підкреслює самостійне значення та перспективу використання ультразвукових технологій в оцінці каротидних стенозів. З іншого боку, це наголошує на доцільності подальших досліджень у напрямку комбінації методів УС та МСКТА в алгоритмі оцінки вразливих бляшок [14].

Результати співставлень ехо-характеристик та жорсткості АБ, отриманої за допомогою МСКТА та УС в наших спостереженнях, свідчать про ефективність УС-методів оцінки структури бляшки. З одного боку, це підкреслює самостійне значення та перспективу використання ультразвукових технологій в оцінці каротидних стенозів. З іншого – це наголошує на доцільності подальших досліджень у напрямку комбінації методів УС та МСКТА в алгоритмі оцінки вразливих бляшок [14].

Незважаючи на численні дослідження останніх десятиліть, не вдалось визначити окрему ознаку, що достовірно передбачала потенційний ризик іпсилатерального інсульту при каротидному стенозі. Результати нашого аналізу УС критеріїв нестабільної АБ підтверджують багатофакторність процесів формування стенозів «високого ризику». Стосовно традиційної УС оцінки вразливих каротидних бляшок нами отримані результати, що співпадають з багатьма дослідженнями (ступінь стенозу ВСА, товщина бляшки, гемодинамічні порушення в зоні стенозу, структура бляшки за класифікацією Gray-Weale).

За сучасними уявленнями, одним з потенційних маркерів нестабільності АБ є розподіл напруги в середині бляшки. Оцінка жорсткості за SWE шляхом кількісного визначення модуля Юнга є перспективною для отримання інформації про склад АБ [15]. Крім того, попередні дослідження визначили зв'язок нижчих модулів Юнга з неврологічними симптомами [6]. В результаті аналізу наших даних також отримано статистично значимі відмінності показників модуля Юнга в групах симптомних та асимптомних пацієнтів.

У центрі уваги останніх досліджень є патологічний ангиогенез АБ, проліферація незрілих капілярів, що походять з адвентиціальних vasa vasorum, тобто

The results of the comparison of the echo-characteristics and stiffness of AP obtained with the help of MSCTA and US indicate the effectiveness of US methods for assessing the structure of the plaque.

On the one hand, it emphasizes the independent significance and prospects of using ultrasonic technologies in the assessment of carotid stenoses. On the other hands, it indicates the expediency of further research in the direction of the combination of the US and MACTA methods in the algorithm for the evaluating vulnerable plaques [14].

Despite numerous studies in recent decades, it was not possible to determine a separate sign that reliably predicted the potential risk of ipsilateral stroke in carotid stenosis. The results of our analysis of the US criteria of unstable AP confirm the multifactorial nature of the processes of «high-risk» stenoses formation. As regards the traditional US assessment of vulnerable carotid plaques, we have obtained results that coincide with many studies (the degree of ICA stenosis, the thickness of the plaque, hemodynamic disorders in the stenosis zone, the structure of the plaque according to the Gray-Weale classification).

According to modern concepts, one of the potential markers of AP instability is the distribution of voltage in the middle of the plaque. Evaluation of the SWE stiffness by quantification of the Young moduli is promising for obtaining information on the composition of the AP [15]. In addition, previous studies have identified the association of lower Jung modulus with neurological symptoms [6]. The analysis of our data also yielded statistically significant differences in Jung modulus scores in groups of symptomatic and asymptomatic patients.

The focus of recent studies is the pathological angiogenesis of AP, proliferation of immature capillaries originating from adventitial vasa vasorum, that is, intra-peritoneal vascularization. These vessels are responsible for the processes of inflammation, and are also immature and prone to ruptures and hemorrhages. Methods of contrast ultrasound and SMI have great prospects in the diagnosis of newly formed vessels [8, 16]. In our study, the findings suggested the likely effect of signs of microvascularization on the risk of ischemic events. The literature also reflects the association of the presence of newly formed vessels with potential plaque instability and risk of cerebral ische-

внутрішньобляшкова васкуляризація. Ці судини є відповідальними за процеси запалення, до того ж є незрілими та схильними до розривів і крововиливів. Методики контрастного ультразвуку і SMI мають великі перспективи в діагностиці новоутворених судин [8, 16]. У нашому дослідженні отримані результати свідчили про ймовірний вплив ознак мікрovasкуляризації на ризик ішемічних подій. Літературні дані також відображають зв'язок наявності новоутворених судин з потенційною нестабільністю бляшки та ризиком церебральних ішемічних подій [9]. Таким чином, мультипараметричне УС дослідження в комбінації традиційних та передових ультразвукових методик представляють гарну перспективу для неінвазивного дослідження каротидних стенозів «високого ризику».

mic events [9]. Thus, multiparametric US studies in a combination of traditional and advanced ultrasound techniques present a good perspective for the non-invasive study of «high risk» carotid stenoses.

ВИСНОВКИ

Встановлено статистично значимі відмінності характеристик АБ у групах пацієнтів з симптомним і асимптомним каротидним стенозом: максимальна товщина бляшки зі збільшенням ступеня ризику при товщині більше 3,5 мм, ступінь стенозування ВСА, типи бляшок за класифікацією Gray-Weale, а також жорсткість бляшки за даними SWE, наявність мікрovasкуляризації за даними SMI.

Встановлені двобічні кореляційні зв'язки між показниками жорсткості АБ, отриманими за даними SWE та МСКТА, між характеристикою ехо-типів АБ за класифікацією Gray-Weale та показниками жорсткості за даними SWE та за даними МСКТА.

Наявність мікрovasкуляризації за даними SMI та низька жорсткість бляшки за даними SWE можуть характеризувати потенційну нестабільність АБ, ці УС критерії доцільно додати в комплексну радіологічну оцінку каротидних стенозів.

CONCLUSIONS

Statistically significant differences in the characteristics of AP in groups of patients with symptomatic and asymptomatic carotid stenosis were found: the maximum thickness of the plaque with an increase in the degree of risk at a thickness of more than 3.5 mm, the degree of stenosis of the ICA, the types of plaques according to the Gray-Weale classification, as well as the stiffness of the plaque according to SWE data, the presence of microvascularization according to the SMI data.

Two-way correlation between the AP stiffness indicators obtained from the SWE and MSCT data, between the characteristics of the AP echo-types according to the Gray-Weale classification and the stiffness indicators according to the SWE data and according to the MSCT data have been established.

The presence of microvascularization according to SMI data and the low stiffness of the plaque according to SWE data can characterize the potential instability of the ASP; these US criteria should be added to the comprehensive radiological assessment of carotid stenoses.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Song P., Fang Z., Wang H. et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *The Lancet Global Health*. 2020. Vol. 8. P.721–729. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30117-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30117-0)
2. Aboyans V., Ricco J-B., Bartelink M-L.E.L. et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal. *European heart journal*. 2018. Vol. 39(9). P. 763–816. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>
3. Kamtchum-Tatuene J., Noubiap J.J., Wilman A.H., Saqqur M., Shuaib A., Jickling G.C. Prevalence of High-risk Plaques and Risk of Stroke in Patients With Asymptomatic Carotid Stenosis: A Meta-analysis. *JAMA neurology*. 2020. Vol. 77(12). P. 1524–1535. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2658>
4. Naylor A.R., Ricco J.B., de Borst G.J. et al. Editor's Choice – Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European journal of vascular and endovascular surgery*. 2018. Vol. 55(1). P. 3–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.06.021>
5. Saba L., Cau R., Murgia A. et al. Carotid Plaque-RADS: A Novel Stroke Risk Classification System. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2024. Vol. 17(1). P. 62–75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2023.09.005>
6. Garrard J.W., Ummur P., Nduwayo S. et al. Shear Wave Elastography May Be Superior to Greyscale Median for the Identification of Carotid Plaque Vulnerability: A Comparison with Histology. *Ultraschall in der Medizin*. 2015. Vol. 36(4). P. 386–390. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1399676>

REFERENCES

1. Song P, Fang Z, Wang H et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *The Lancet Global Health*. 2020;8:721–9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30117-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30117-0)
2. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal. *European heart journal*. 2018;39(9):763–816. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>
3. Kamtchum-Tatuene J, Noubiap JJ, Wilman AH, Saqqur M, Shuaib A, Jickling GC. Prevalence of High-risk Plaques and Risk of Stroke in Patients With Asymptomatic Carotid Stenosis: A Meta-analysis. *JAMA neurology*. 2020;77(12):1524–35. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2658>
4. Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ et al. Editor's Choice – Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European journal of vascular and endovascular surgery*. 2018;55(1):3–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.06.021>
5. Saba L, Cau R, Murgia A et al. Carotid Plaque-RADS: A Novel Stroke Risk Classification System. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2024;17(1):62–75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2023.09.005>
6. Garrard JW, Ummur P, Nduwayo S et al. Shear Wave Elastography May Be Superior to Greyscale Median for the Identification of Carotid Plaque Vulnerability: A Comparison with Histology. *Ultraschall in der Medizin*. 2015;36(4):386–90. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1399676>

- Meng Q., Xie X., Li L., Jiang C., Zhao K., Bai Z. Assessment of neovascularization of carotid artery atherosclerotic plaques using superb microvascular imaging: a comparison with contrast-enhanced ultrasound imaging and histology. *Quantitative imaging in medicine and surgery*. 2021. Vol. 11(5). P. 1958–1969. DOI: <https://doi.org/10.21037/qims-20-933>
- Uchihara Y., Saito K., Motoyama R., Ishibashi-Ueda H., Yamaguchi E., Hatakeyama K. Neovascularization From the Carotid Artery Lumen Into the Carotid Plaque Confirmed by Contrast-Enhanced Ultrasound and Histology. *Ultrasound in medicine & biology*. 2023. Vol. 49(8). P. 1798–1803. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2023.04.002>
- Zamani M., Skagen K., Scott H., Russell D., Skjelland M. Advanced ultrasound methods in assessment of carotid plaque instability: a prospective multimodal study. *BMC neurology*. 2020. Vol. 20(1). 39 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12883-020-1620-z>
- Fedak A., Ciuk K., Urbanik A. Ultrasonography of vulnerable atherosclerotic plaque in the carotid arteries: B-mode imaging. *Journal of ultrasonography*. 2020. Vol. 20(81). P. e135-e145. DOI: <https://doi.org/10.15557/JoU.2020.0022>
- Săftoiu A., Gilja O.H., Sidhu P.S. et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Elastography in Non-Hepatic Applications: Update 2018. *Ultraschall in der Medizin*. 2019. Vol. 40(4). P. 425–453. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-0838-9937>
- Hata J. Seeing the unseen: New techniques in vascular imaging Superb Micro-vascular Imaging. *Medical Reviv*. URL: <https://at.medical.canon/wp-content/uploads/sites/2/2015/01/Seeing-the-unseen-2014-SMI-on-Aplio-500.pdf>
- Saba L., Loewe C., Weikert T. et al. State-of-the-art CT and MR imaging and assessment of atherosclerotic carotid artery disease: the reporting – a consensus document by the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR). *European Radiology*. 2023. Vol. 33. P. 1088–1101. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-022-09025-6>
- Singh A., Nasir U., Segal J., Waheed T.A., Ameen M., Hafeez H. The utility of ultrasound and computed tomography in the assessment of carotid artery plaque vulnerability-A mini review. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2022. Vol. 9. 1023562 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1023562>
- Guo Y., Wang X., Wang L., Wei X., Duan Y., Yang X., Zhang M., Zhao B. The Value of Superb Microvascular Imaging and Contrast-enhanced Ultrasound for the Evaluation of Neovascularization in Carotid Artery Plaques. *Academic radiology*. 2023. Vol. 30(3). P. 403–411. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2022.08.001>
- Davidhi A., Rafailidis V., Destanis E., Prassopoulos P., Foinitsis S. Ultrasound Elastography: another piece in the puzzle of carotid plaque vulnerability? *Medical ultrasonography*. 2022. Vol. 24(3). P. 356–363. DOI: <https://doi.org/10.11152/mu-3190>
- Meng Q., Xie X., Li L., Jiang C., Zhao K., Bai Z. Assessment of neovascularization of carotid artery atherosclerotic plaques using superb microvascular imaging: a comparison with contrast-enhanced ultrasound imaging and histology. *Quantitative imaging in medicine and surgery*. 2021;11(5):1958–69. DOI: <https://doi.org/10.21037/qims-20-933>
- Uchihara Y., Saito K., Motoyama R., Ishibashi-Ueda H., Yamaguchi E., Hatakeyama K. Neovascularization From the Carotid Artery Lumen Into the Carotid Plaque Confirmed by Contrast-Enhanced Ultrasound and Histology. *Ultrasound in medicine & biology*. 2023;49(8):1798–803. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2023.04.002>
- Zamani M., Skagen K., Scott H., Russell D., Skjelland M. Advanced ultrasound methods in assessment of carotid plaque instability: a prospective multimodal study. *BMC neurology*. 2020;20(1):39. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12883-020-1620-z>
- Fedak A., Ciuk K., Urbanik A. Ultrasonography of vulnerable atherosclerotic plaque in the carotid arteries: B-mode imaging. *Journal of ultrasonography*. 2020;20(81):e135-45. DOI: <https://doi.org/10.15557/JoU.2020.0022>
- Săftoiu A., Gilja OH, Sidhu PS et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Elastography in Non-Hepatic Applications: Update 2018. *Ultraschall in der Medizin*. 2019. Vol;40(4):425–53. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-0838-9937>
- Hata J. Seeing the unseen: New techniques in vascular imaging Superb Micro-vascular Imaging. *Medical Reviv*. URL: <https://at.medical.canon/wp-content/uploads/sites/2/2015/01/Seeing-the-unseen-2014-SMI-on-Aplio-500.pdf>
- Saba L, Loewe C, Weikert T et al. State-of-the-art CT and MR imaging and assessment of atherosclerotic carotid artery disease: the reporting – a consensus document by the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR). *European Radiology*. 2023;33:1088–101. DOI <https://doi.org/10.1007/s00330-022-09025-6>
- Singh A, Nasir U, Segal J, Waheed TA, Ameen M, Hafeez H. The utility of ultrasound and computed tomography in the assessment of carotid artery plaque vulnerability-A mini review. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2022;9:1023562. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1023562>
- Guo Y, Wang X, Wang L, Wei X, Duan Y, Yang X, Zhang M, Zhao B. The Value of Superb Microvascular Imaging and Contrast-enhanced Ultrasound for the Evaluation of Neovascularization in Carotid Artery Plaques. *Academic radiology*. 2023;30(3):403–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2022.08.001>
- Davidhi A, Rafailidis V, Destanis E, Prassopoulos P, Foinitsis S. Ultrasound Elastography: another piece in the puzzle of carotid plaque vulnerability? *Medical ultrasonography*. 2022;24(3):356–63. DOI: <https://doi.org/10.11152/mu-3190>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Удосконалення діагностичного алгоритму неінвазивної оцінки тяжкості каротидних стенозів за допомогою комплексу радіологічних досліджень, з визначенням окремої ролі та обсягу ультрасонографічної діагностики як найбільш доступного методу. Важливим напрямком є розробка прогностичної моделі ризику ішемічних подій у пацієнтів із безсимптомним перебігом атеросклеротичного ураження сонних артерій.

The improvement of the diagnostic algorithm for the non-invasive assessment of the severity of carotid stenoses using a complex of radiological studies, with the definition of the separate role and scope of US diagnostics as the most accessible method. An important focus is the development of a prognostic model for the risk of ischemic events in patients with asymptomatic atherosclerotic carotid involvement.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

The authors declare no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Financed by the state budget of Ukraine

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Глоба Марина Василівна – доктор медичних наук, старший дослідник, доцент кафедри радіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України; вул. Дорогожицька, буд. 9, м. Київ, Україна, 04112;
e-mail: dr.mgloba@gmail.com
моб.: +38 (066) 724-98-89

Внесок автора: концепція і дизайн дослідження, аналіз даних, написання вступу та обговорення.

Деркач Борис Вадимович – аспірант кафедри радіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України; вул. Дорогожицька, буд. 9, м. Київ, Україна, 04112;
e-mail: docyzd@gmail.com
моб.: +38 (050) 935-57-99

Внесок автора: збір та обробка матеріалу, аналіз даних, написання основних розділів.

Globa Maryna Vasilievna – Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Associate Professor of the Department of Radiology Shupyk National University of Healthcare of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine; 9 Dorogozhitska Str., Kyiv, Ukraine, 04112;
e-mail: dr.mgloba@gmail.com
tel.: +38 (066) 724-98-89

Author's contribution: conception and design of the study, data analysis, writing of the introduction and discussion.

Derkach Borys Vadymovych – graduate student of the Department of Radiology Shupyk National University of Healthcare of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine; 9 Dorogozhitska Str., Kyiv, Ukraine, 04112;
e-mail: docyzd@gmail.com
tel.: +38 (050) 935-57-99

Author's contribution: collection and processing of material, data analysis, writing of main chapters.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
08.05.2024

Отримано після рецензування
Received after review
17.05.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
11.06.2024

Опубліковано
Published
18.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.189-198>
УДК: 615.28:616.127-008.1



Можливості ехокардіографії у виявленні кардіотоксичних ефектів протипухлинних препаратів

Смирнова Г.С., <https://orcid.org/0000-0001-8788-7975>, e-mail: a.smyrnova1985@gmail.com
Козаренко Т.М., <https://orcid.org/0000-0002-0838-9773>, e-mail: takozar@gmail.com
Бабкіна Т.М., <https://orcid.org/0000-0001-5046-870X>, e-mail: tbabkina@ukr.net
Сторожчук Ю.О., <https://orcid.org/0000-0002-3186-6654>, e-mail: signatura@ukr.net
Кундіна В.В., <https://orcid.org/0000-0002-6200-2023>, e-mail: vika.kundina@gmail.com
Сахно Т.К., <https://orcid.org/0009-0008-4645-3845>, e-mail: vitasai@ukr.net
Кузеванова М.В., <https://orcid.org/0000-0002-1383-5555>, e-mail: mari.kuzevanova@gmail.com

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Міністерства охорони здоров'я України, Київ, Україна

The possibilities of echocardiography for detecting cardiotoxic effects of antineoplastic medications

Smyrnova G.S., <https://orcid.org/0000-0001-8788-7975>, e-mail: a.smyrnova1985@gmail.com
Kozarenko T.M., <https://orcid.org/0000-0002-0838-9773>, e-mail: takozar@gmail.com
Babkina T.M., <https://orcid.org/0000-0001-5046-870X>, e-mail: tbabkina@ukr.net
Storozhchuk Y.O., <https://orcid.org/0000-0002-3186-6654>, e-mail: signatura@ukr.net
Kundina V.V., <https://orcid.org/0000-0002-6200-2023>, e-mail: vika.kundina@gmail.com
Sakhno T.K., <https://orcid.org/0009-0008-4645-3845>, e-mail: vitasai@ukr.net
Kuzevanova M.V., <https://orcid.org/0000-0002-1383-5555>, e-mail: mari.kuzevanova@gmail.com

Shupyk National Healthcare University of Ukraine
of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Ключові слова:

кардіотоксичність, ехокардіографія, хіміотерапія.

Для кореспонденції:

Смирнова Ганна Сергіївна
Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Міністерства охорони здоров'я України, кафедра радіології;
вул. Дорогожицька, буд. 9, м. Київ, Україна, 04112;
e-mail: a.smyrnova1985@gmail.com

© Смирнова Г.С., Козаренко Т.М.,
Бабкіна Т.М., Сторожчук Ю.О.,
Кундіна В.В., Сахно Т.К.,
Кузеванова М.В., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. В останні десятиліття досягнення в лікуванні онкологічних захворювань, з одного боку, призвели до підвищення виживаності пацієнтів, а з іншого – до зростання захворюваності та смертності внаслідок розвитку побічних ефектів терапії, серед яких серцево-судинні ускладнення (ССУ) займають перші позиції. Небезпека появи ССУ під час хіміотерапії полягає в можливості переривання або скасування лікування основного захворювання, зменшуючи шанси онкохворого на виживаність. Відстрочені прояви кардіотоксичної дії протипухлинної терапії, що виникають після її завершення, на жаль, також знижують якість життя хворих та підвищують смертність. У зв'язку з цим рання діагностика та своєчасне виявлення кардіотоксичних ефектів протипухлинних препаратів є одним із пріоритетних завдань, що сформувалося в новий напрямок в медицині, – кардіоонкологію.

Мета роботи – оцінити стан та сучасні уявлення розвитку ехокардіографії в оцінці дисфункції серця на фоні проведення хіміотерапії.

Матеріали та методи. Літературні джерела проаналізовані за допомогою англійських текстових баз біомедичних метаданих (MEDLINE (Pubmed), Web of Science (Web of Knowledge) за пошуковими ключовими словами «cardiotoxicity», «echocardiography», «chemotherapy», «ventricular dysfunction», «anticancer therapy», «risk stratification» за 2019–2024 рр.

Результати та їх обговорення. Визначено, що кардіотоксичність як побічний ефект протипухлинної терапії, може проявитися розвитком дисфункції міокарда лівого шлуночка (ЛШ) і серцевої недостатності (СН), легеневої гіпертензії, тромбоемболічних ускладнень, артеріальної гіпертонії, ішемічної хвороби серця, захворювань перикарда, клапанної хвороби серця тощо. Важливим є діагностування субклінічного варіанту кардіотоксичності, що передують розвитку СН. На сьогодні золотим стандартом оцінки структурно-функціонального стану міокарда ЛШ залишається ехокардіографія (ЕхоКГ). Проте, показано, що вимірювання фракції викиду (ФВ) ЛШ за допомогою трансторакальної ЕхоКГ не дозволяє виявити дисфункцію ЛШ на ранніх стадіях. В останні роки з цією метою використовують нові методи візуалізації міокарда, серед яких перспективною стала спекл-трекінг ехокардіографія (СТЕ) в двовимірному та тривимірному режимах.

Висновки. Виявлення кардіотоксичних ефектів протипухлинних препаратів є дуже актуальною проблемою в кардіологічній практиці. Оцінка глобальної деформації міокарда за двовимірним зображенням ЛШ надає цінну інформацію для діагностики ранньої дисфункції ЛШ, особливо у пацієнтів, які отримують хіміотерапевтичне лікування.

Для цитування:

Смирнова Г.С., Козаренко Т.М., Бабкіна Т.М., Сторожчук Ю.О., Кундіна В.В., Сахно Т.К., Кузеванова М.В. Можливості ехокардіографії у виявленні кардіотоксичних ефектів протипухлинних препаратів. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2024. Т. 32. № 2. С. 189–198. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.189-198>

Key words:

cardiotoxicity, echocardiography, chemotherapy.

For correspondence:

Smyrnova Ganna Serhiivna
Shupyk National Healthcare University
of Ukraine of the Ministry of Health of
Ukraine, Department of Radiodiagnostics;
9 Dorohozhytska Str., Kyiv, Ukraine, 04112;
e-mail: a.smyrnova1985@gmail.com

© Smyrnova G.S., Kozarenko T.M.,
Babkina T.M., Storozhchuk Y.O.,
Kundina V.V., Sakhno T.K.,
Kuzevanova M.V., 2024

ABSTRACT

Background. In recent decades, advancements in cancer treatment have resulted in enhanced patient survival rates, yet concurrently, escalated morbidity and mortality due to therapy-induced side effects, with cardiovascular complications (CVC) at the forefront. The risk of cardiovascular disease (CVD) during chemotherapy lies in the potentiality of interrupting or discontinuing the treatment of the underlying ailment, thereby diminishing the patient's prospects of survival. Regrettably, delayed manifestations of cardiotoxic effects subsequent to the completion of anticancer therapy further diminish the patients' quality of life and escalate mortality rates. Consequently, early diagnosis and timely identification of cardiotoxic effects induced by anticancer drugs have emerged as paramount objectives, shaping a novel domain in medicine termed cardio-oncology.

Purpose. Assess the condition and modern ideas of the development of echocardiography in the assessment of cardiac dysfunction in the context of chemotherapy.

Materials and Methods. References were analyzed using English-language biomedical databases (MEDLINE (Pubmed), Web of Science (Web of Knowledge) using the following keywords: «cardiotoxicity», «echocardiography», «chemotherapy», «ventricular dysfunction», «anticancer therapy», «risk stratification» for 2019–2024.

Results. Cardiotoxicity arising as a consequence of anticancer therapy can manifest in various forms, including left ventricular (LV) myocardial dysfunction, heart failure (HF), pulmonary hypertension, thromboembolic complications, arterial hypertension, coronary heart disease, pericardial disease, valvular heart disease, and others. Detecting the subclinical variant of cardiotoxicity, which precedes the onset of HF, is of paramount importance. Presently, echocardiography remains the preferred method for evaluating the structural and functional status of the LV myocardium. However, studies have demonstrated that measuring LV ejection fraction (EF) via transthoracic echocardiography may not effectively detect LV dysfunction in its early stages. In recent years, novel myocardial imaging techniques have emerged for this purpose, with speckle-tracking echocardiography (STE) in both two-dimensional and three-dimensional modes showing promise.

Conclusion. The early detection of cardiotoxic effects induced by anticancer drugs emerges as a critical concern in cardiology practice. Evaluation of global myocardial strain derived from two-dimensional LV images provides valuable insights into diagnosing early LV dysfunction, especially in patients undergoing chemotherapy.

For citation:

Smyrnova GS, Kozarenko TM, Babkina TM, Storozhchuk YO, Kundina VV, Sakhno TK, Kuzevanova MV. The possibilities of echocardiography for detecting cardiotoxic effects of antineoplastic medications. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2024;32(2):189–198. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.189-198>

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України «Мультимодальна діагностика патології грудних залоз», номер державної реєстрації No0124U001961, прикладна, термін виконання 2024–2028 рр., керівник теми – доктор медичних наук, професор Т.М. Козаренко.

Relationship with academic programs, plans and themes

The work was performed as part of the research work of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine «Multimodal diagnostics pathologies of the mammary glands», state registration number No0124U001961, applied, implementation period 2024–2028, led by – Doctor of Medical Sciences, Professor T.M. Kozarenko.

ВСТУП

На сьогодні відомо, що кардіотоксичність може бути зумовлена прямою токсичною дією протипухлинної терапії на серце, що в результаті призводить до загибелі кардіоміоцитів, а також непрямую дією вільних радикалів, які викликають окиснювальний стрес [1–3]. Порушуючи функцію фібробластів, протипухлинні препарати також можуть уповільнювати формування рубця, а пригнічуючи міграцію серцевих клітин-попередників до вогнища пошкодження, перешкоджають їх перетворенню в зрілі кардіоміоцити [4]. Розвиток такої незворотної дисфункції міокарда ЛШ найчастіше реєструється на фоні лікування антрациклінами. В останні роки обговорюється вплив антрациклінів на топоізомеразу II β (TOP2B), яка знаходиться в непроліферуючих клітинах, у тому числі в кардіоміоцитах. Відомо, що інгібіція TOP2B антрациклінами призводить до розривів в обох ланцюжках ДНК та, як результат, до загибелі клітин міокарда [5]. Тоді як механізм трастузумабу не пов'язаний із загибеллю кардіоміоцитів і є оборотним у більшості випадків при відміні препарату. Вважається, що трастузумаб, інактивуючи HER2-рецептори на поверхні кардіоміоцитів, порушує їх взаємодію з нейрегуліном-1 та блокує передачу відповідних внутрішньоклітинних сигналів [4].

Мета роботи – оцінити стан та сучасні уявлення розвитку ехокардіографії в оцінці дисфункції серця на фоні проведення хіміотерапії.

INTRODUCTION

The mechanisms underlying the cardiotoxic effects of anticancer drugs are multifaceted. It is now recognized that cardiotoxicity can arise from the direct toxic impact of anticancer therapy on the heart, resulting in cardiomyocyte death, as well as from the indirect influence of free radicals inducing oxidative stress [1–3]. Anticancer drugs may also impede scar formation by disrupting fibroblast function, and inhibit the migration of cardiac progenitor cells to injury sites, thereby impeding their transformation into mature cardiomyocytes [4]. The development of such irreversible LV myocardial dysfunction is most commonly associated with anthracycline treatment. In recent years, the effect of anthracyclines on topoisomerase II β (TOP2B), found in nonproliferating cells, including cardiomyocytes, has garnered attention. Inhibition of TOP2B by anthracyclines is known to induce breaks in both DNA strands, ultimately leading to myocardial cell death [5]. Conversely, the mechanism underlying trastuzumab-induced cardiotoxicity is not associated with cardiomyocyte death and is often reversible upon discontinuation of the drug. It is believed that trastuzumab, through inactivation of HER2 receptors on the surface of cardiomyocytes, disrupts their interaction with neuregulin-1, thereby blocking the transmission of pertinent intracellular signals [4].

Purpose. Assess the condition and modern ideas of the development of echocardiography in the assessment of cardiac dysfunction in the context of chemotherapy.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Літературні джерела проаналізовані за допомогою англomовних текстових баз біомедичних метаданих (MEDLINE (Pubmed), Web of Science (Web of Knowledge)) за пошуковими ключовими словами «cardiotoxicity», «echocardiography», «chemotherapy», «ventricular dysfunction», «anticancer therapy», «risk stratification» за 2019–2024 pp.

MATERIALS AND METHODS

References were analyzed using English-language bio-medical databases (MEDLINE (Pubmed), Web of Science (Web of Knowledge)) using the following keywords: «cardiotoxicity», «echocardiography», «chemotherapy», «ventricular dysfunction», «anticancer therapy», «risk stratification» for 2019–2024.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Фактори ризику розвитку дисфункції лівого шлуночка на фоні протипухлинної терапії

Відомо, що частота серцево-судинних ускладнень (ССУ), викликаних протипухлинними препаратами, залежить від типу та кумулятивної дози медикаменту, віку та статі хворого, наявності супутніх захворювань тощо [6]. Von Hoff et al. були першими, хто відзначив, що при сумарній дозі доксорубіцину ≥ 400 мг/м², ризик розвитку серцевої недостатності (СН) значно зростає [7]. Проте недавні проспективні дослідження продемонстрували збільшення частоти розвитку дисфункції ЛШ навіть при меншій дозі доксорубіцину [8]. Також зазначено, що ризик розвитку дисфункції ЛШ суттєво підвищується при використанні антрациклінів одночасно з трастузумабом [9]. Після введення антрациклінів на поверхні кардіоміоцитів збільшується щільність HER2-рецепторів, що призводить до активації нейрегулінових внутрішньоклітинних сиг-

RESULTS AND DISCUSSION

Risk factors for the development of left ventricular dysfunction against the background of anticancer therapy

It is known that the CVC frequency induced by anticancer drugs depends on the type and cumulative dose of the medication, the age and gender of the patient, the presence of comorbidities, and so forth [6]. Notably, Von Hoff et al. initially highlighted that the risk of HF escalates significantly with a cumulative dose of doxorubicin ≥ 400 mg/m² [7]. However, recent prospective studies have revealed an increased incidence of LV dysfunction even at lower doses of doxorubicin [8]. Furthermore, it has been observed that the risk of LV dysfunction notably rises when anthracyclines are administered concurrently with trastuzumab [9]. Following anthracycline administration, there is an upsurge in the density of HER2 receptors on cardiomyocyte surfaces, triggering the activation of neuregulin intracellular signaling pathways. The administration of trastuzumab

нальних шляхів. Призначення в цей період трасту-зумабу супроводжується порушенням адаптивної відповіді міокарда на ушкодження.

Окрім того, ризик розвитку дисфункції ЛШ істотно зростає при супутній променевої терапії, особливо при використанні високих доз опромінення на ділянку середостіння та ліву половину грудної клітки. Якщо хворому проводиться променева терапія, навіть низькі дози антрацикліну асоціюються зі значним підвищенням ризику СН [5].

У розвитку дисфункції ЛШ на фоні терапії антрациклінами велике значення мають стандартні фактори ризику ССУ: куріння, дисліпідемія, малорухливий спосіб життя тощо. У людей > 65 років ризик дисфункції ЛШ вище, ніж у молодших, що пов'язано з більшою поширеністю кардіоваскулярної патології в цьому віці. До інших факторів ризику відносять вік < 18 років, жіночу стать, дефіцит або надмірну масу тіла.

Оптимальний час для профілактики розвитку та прогресування ССУ у хворих на рак – це період встановлення та верифікації діагнозу раку та час до початку лікування раку. Це дозволяє онкологічній бригаді враховувати серцево-судинний ризик (ССР) при виборі методу лікування раку, персоналізувати динамічне спостереження. Оцінка ССР є складним завданням і життєво важливо, щоб клініцисти застосовували системний підхід, не відкладаючи онкологічне лікування. Базова стратифікація ризику розвитку серцево-судинної токсичності, пов'язаної з терапією раку, наведена в таблиці 1.

during this phase disrupts the myocardium's adaptive response to injury.

Moreover, the risk of LV dysfunction significantly escalates with concomitant radiation therapy, particularly when high doses of radiation target the mediastinum and left side of the chest. Even at low doses, anthracycline administration in conjunction with radiation therapy is associated with a substantial increase in HF risk [5].

Standard cardiovascular risk factors, such as smoking, dyslipidemia, sedentary lifestyle, etc., are of great importance in the development of LV dysfunction on anthracycline therapy. People >65 years of age have a higher risk of LV dysfunction than younger people, which is associated with a higher prevalence of cardiovascular disease at this age. Other risk factors include age <18 years, female gender, underweight or overweight.

The optimal time to prevent the development and progression of CVD in cancer patients is during the period of establishing and verifying a cancer diagnosis and before starting cancer treatment. This allows the oncology team to consider cardiovascular risk (CVR) when choosing a cancer treatment method and personalize dynamic follow-up. Assessing CVR is a multifaceted task, and it is crucial for clinicians to adopt a systematic approach without delaying cancer treatment. The fundamental risk stratification of cardiovascular toxicity associated with cancer therapy is outlined in Table 1.

Таблиця 1. Базова стратифікація ризику розвитку серцево-судинної токсичності, пов'язаної з терапією раку (адаптовано за [10])
Table 1. Basic risk stratification of cardiovascular toxicity associated with cancer therapy (adapted from [10])

ФР серцево-судинної токсичності Baseline CV toxicity risk factors	Антрациклінова ХТ Anthracycline chemotherapy	HER2-таргетна терапія HER2-targeted therapies	Інгібітори VEGF VEGF inhibitors	Інгібітори BCR-ABL BCR-ABL inhibitors	Терапія ММ Multiple myeloma therapies	Інгібітори RAF та MEK RAF and MEK inhibitors
1	2	3	4	5	6	7
СН / КМП / СДПТР HF / cardiomyopathy / CTRCD	дуже високий very high	дуже високий very high	дуже високий very high	високий high	дуже високий very high	дуже високий very high
Тяжка клапанна вада Severe VHD	високий high	високий high	–	–	–	високий high
ІМ або ЧШВ або АКШ MI or PCI or CABG	високий high	високий high	дуже високий very high	–	–	високий high
Стабільна стенокардія Stable angina	високий high	високий high	дуже високий very high	–	–	високий high
Артеріально-судинні захворювання Arterial vascular disease	–	–	дуже високий very high	дуже високий very high	дуже високий very high	–
Аномальний кісточково-плечовий індекс Abnormal ankle-brachial pressure index	–	–	–	високий high	–	–
Легенева гіпертензія Pulmonary hypertension	–	–	–	високий high	–	–
Артеріальний тромбоз з ІТК Arterial thrombosis with TKI	–	–	–	дуже високий very high	–	–

Продовження таблиці 1.
 Continuation of table 1.

1	2	3	4	5	6	7
Венозний тромбоз Venous thrombosis	–	–	високий high	помірний moderate	дуже високий very high	–
Аритмія Arrhythmia	–	помірний moderate	помірний moderate	помірний moderate	помірний moderate	помірний moderate
QTc \geq 480 мс QTc \geq 480 ms	–	–	високий high	високий high	–	–
450 \leq QTc < 480 (мс / ms; Ч / men); 460 \leq QTc < 480 (мс / ms; Ж / women)	–	–	помірний moderate	помірний moderate	–	–
Попередня СС токсичність ІП Prior PI CV toxicity	–	–	–	–	дуже високий very high	–
Попередня СС токсичність імунomodуючих препаратів Prior IMiD CV toxicity	–	–	–	–	високий high	–
ФВ ЛШ < 50% LVEF <50%	високий high	високий high	високий high	високий high	високий high	високий high
ФВ ЛШ 50–54% LVEF 50–54%	помірний moderate	помірний moderate	помірний moderate	–	помірний moderate	помірний moderate
Гіпертрофія ЛШ LV hypertrophy	–	–	–	–	помірний moderate	–
Амілоїдоз серця Cardiac amyloidosis	–	–	–	–	дуже високий very high	–
Підвищений базовий рівень сTn Elevated baseline cTn	помірний moderate	помірний moderate	помірний moderate	–	помірний moderate	помірний moderate
Підвищений базовий рівень NP Elevated baseline NP	помірний moderate	помірний moderate	помірний moderate	–	високий high	помірний moderate
Вік \geq 80 р Age \geq 80 years	високий high	високий high	–	–	–	помірний moderate
Вік 65–79 рр Age 65–79 years	помірний moderate	помірний moderate	–	–	–	помірний moderate
Вік \geq 75 р Age \geq 75 years	–	–	високий high	високий high	високий high	помірний moderate
Вік 65–74 рр Age 65–74 years	–	–	помірний moderate	помірний moderate	помірний moderate	помірний moderate
Вік \geq 60 р Age \geq 60 years	–	–	–	помірний moderate	–	–
10-річний ризик розвитку СС захворювань > 20% CVD 10-year risk score >20%	–	–	–	високий high	–	–
Гіпертонія Hypertension	помірний moderate	помірний moderate	високий high	помірний moderate	помірний moderate	помірний moderate
Хронічна хвороба нирок Chronic kidney disease	помірний moderate	помірний moderate	помірний moderate	помірний moderate	помірний moderate	помірний moderate
Протеїнурія Proteinuria	–	–	помірний moderate	–	–	–
Цукровий діабет Diabetes mellitus	помірний moderate	помірний moderate	помірний moderate	помірний moderate	помірний moderate	помірний moderate
Гіперліпідемія Hyperlipidemia	–	–	помірний moderate	помірний moderate	помірний moderate	–
Сімейна історія тромбофілії Family history of thrombophilia	–	–	–	помірний moderate	помірний moderate	–
Терапія раку зараз включає дексаметазон >160 мг/міс Dexamethasone > 160 mg/month	–	–	–	–	помірний moderate	–
Терапія раку зараз включає прийом антрациклінів до HER2 таргетної терапії Includes anthracycline before HER2 targeted therapy	–	помірний moderate	–	–	–	–

Продовження таблиці 1.
 Continuation of table 1.

1	2	3	4	5	6	7
Попередній вплив антрациклінів Previous exposure to anthracyclines	високий high	помірний moderate	високий high	–	високий high	високий high
Попередній вплив трастузумабу Previous exposure to trastuzumab	–	дуже високий very high	–	–	–	–
Попередній вплив променевої терапії на ліву частину грудної клітки або середостіння Previous exposure to radiation therapy to left chest or mediastinum	високий high	помірний moderate	помірний moderate	–	помірний moderate	помірний moderate
Попередній вплив неантрациклінової терапії Previous exposure to non-antracycline therapy	помірний moderate	–	–	–	–	–
Палить зараз або значуща історія паління Current smoker or significant smoking history	помірний moderate	помірний moderate	помірний moderate	високий high	помірний moderate	помірний moderate
Ожиріння (ІМТ > 30 кг/м ²) Obesity (BMI > 30 kg/m ²)	помірний moderate	помірний moderate	помірний moderate	помірний moderate	помірний moderate	помірний moderate

Примітки:

ФР – фактори ризику, ХТ – хіміотерапія, ММ – множинна мієлома, СН – серцева недостатність, КМП – кардіоміопатія, СДПТР – серцева дисфункція, що пов'язана з терапією рака, ІМ – інфаркт міокарда, ЧШВ – черезшкірне втручання, АКШ – аортокоронарне шунтування, ІП – інгібітори протеасом, ІТК – інгібітори тирозинкінази, СС – серцево-судинний, ФВ – фракція викиду, ЛШ – лівий шлуночок, сТп – серцевий тропонін, NP – натрійуретичний пептид, ІМТ – індекс маси тіла, HER2 – рецептор-2 людського епідермального фактору росту, VEGFi – інгібітори фактору росту ендотелію судин, RAF – швидко-прискорена фібросаркома, MEK – мітоген-активована кіназа, QTc – коригований інтервал QT, BCR–ABL – активна тиразинкіназа, що відповідає за онкогенну трансформацію клітин.

Notes:

BCR-ABL, breakpoint cluster region–Abelson oncogene locus;
 BMI – body mass index; CABG – coronary artery bypass graft;
 сТп – cardiac troponin; CTRCD – cancer therapy-related cardiac dysfunction;
 CV – cardiovascular; CVD – cardiovascular disease;
 CVRF – cardiovascular risk factors;
 HER2 – human epidermal receptor 2;
 HF – heart failure; IMiD – immunomodulatory drugs;
 LV – left ventricular; LVEF – left ventricular ejection fraction;
 MEK – mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase;
 MI – myocardial infarction; NP – natriuretic peptides;
 PCI – percutaneous coronary intervention;
 PI – proteasome inhibitors; QTc – corrected QT interval;
 RAF – rapidly accelerated fibrosarcoma;
 TKI – tyrosine kinase inhibitors;
 VEGFi – vascular endothelial growth factor inhibitors;
 VHD – valvular heart disease.

Роль ехокардіографії у виявленні кардіотоксичних ефектів протипухлинних препаратів

The role of echocardiography in detecting cardiotoxic effects of anticancer drugs

Діагностика дисфункції серця заснована на серійному визначенні ФВ ЛШ. На сьогодні виміряти цей показник можна за допомогою таких інструментальних методів дослідження як ЕхоКГ, радіонуклідна вентрикулографія або магнітно-резонансна томографія серця. Незважаючи на те, що згідно з рекомендаціями, останній метод є найточнішим для оцінки ФВ ЛШ, сьогодні частіше з цією метою виконують ЕхоКГ. За даними різних досліджень порогові значення визначення клінічно значущого зниження ФВ ЛШ відрізняються. Так, відповідно до спільних рекомендацій Американського ехокардіографічного товариства та Європейської асоціації з візуалізуючих

The diagnosis of heart dysfunction is based on serial LVEF determination. Today, this indicator can be measured using such instrumental research methods as echocardiography, radionuclide ventriculography, or magnetic resonance imaging of the heart. Despite the fact that, according to the recommendations, the latter method is the most accurate for LVEF assessing, today echocardiography is more commonly performed for this purpose. According to various studies, the thresholds for determining a clinically significant decrease in the LVEF vary. For instance, the joint guidelines of the American Echocardiographic Society and the European Association for Imaging in Cardiology

методів у кардіології від 2014 року критерієм дисфункції серця на фоні проведення хіміотерапії є зниження ФВ ЛШ понад 10% від вихідної величини та нижче 53% [11]. В рекомендаціях Європейського кардіологічного товариства від 2016 року вказано більш низьке значення ФВ ЛШ (50%) для діагностики дисфункції серця, пов'язаної з протипухлинною терапією [12]. Зниження ФВ ЛШ може бути оборотним, частково оборотним і необоротним. Про оборотне зниження говорять у тому випадку, коли після відміни протипухлинного препарату ФВ ЛШ відновлюється в межах 5% від вихідної величини. При частково оборотному зниженні ФВ ЛШ зростає на $\geq 10\%$ від свого найменшого значення, але залишається нижче вихідної величини $> 5\%$. Якщо ФВ зростає $< 10\%$ від свого найменшого значення і залишається нижче вихідної величини $> 5\%$, говорять про необоротність дисфункції ЛШ [11].

Нажаль, трансторакальна ЕхоКГ не позбавлена низки недоліків, тому пріоритетним напрямком у діагностиці дисфункції ЛШ, пов'язаної з протипухлинною терапією, є використання методів, здатних виявляти початкові відхилення від норми, коли зміни в міокарді ще незначні і, що найважливіше, оборотні. У зв'язку з цим останнім часом велика увага приділяється новим ехокардіографічним технологіям – спекл-трекінг-ехокардіографія (СТЕ) у двовимірному та тривимірному режимах [13].

Технологія СТЕ застосовується для оцінки параметрів деформації ЛШ. Під деформацією розуміють зміну довжини м'язового волокна протягом серцевого циклу, що вимірюється у відсотках. Метод заснований на аналізі руху чорних або білих плям на стандартному ЕхоКГ зображенні у двовимірному режимі протягом серцевого циклу за допомогою спеціального програмного забезпечення, в якому закладено побудову кривих деформацій кожного сегмента міокарда. З безлічі існуючих показників деформації міокарда найвищою діагностичною точністю у передбаченні подальшого зниження ФВ ЛШ має загальна поздовжня деформація ЛШ (global longitudinal strain – GLS) [14]. Нормативи GLS залежать від статі та віку хворих, а також від ЕхоКГ обладнання, тому для початкової оцінки та подальшого моніторингу слід використовувати те саме обладнання. Згідно з рекомендаціями, діагностичним критерієм субклінічної кардіотоксичності вважається зниження показника GLS більш, ніж 15% від вихідної величини. Результати досліджень демонструють, що зниження показника GLS передуює зниженню ФВ ЛШ і точно передбачає подальший розвиток СН [11].

У серпні 2022 року в Барселоні на конгресі European Society of Cardiology були представлені нові рекомендації, розроблені спеціалістами в галузі кардіології та онкології. Автори рекомендацій запровадили термін «серцева дисфункція, що пов'язана з терапією раку» оскільки він охоплює більшість можливих проявів та етіологічний зв'язок з широким спектром різних методів лікування раку, включаючи хіміотерапію, таргетні агенти, імунну та променеву терапію. Згідно з рекомендаціями, токсичний вплив хіміотерапії на серцево-судинну систему може проявлятися клінічно або бути безсимптомним і виявлятися у пацієнтів під час моніторингу (табл. 2).

from 2014 define cardiac dysfunction in the context of chemotherapy as a decrease in the LVEF of greater than 10 percentage points to a value $< 53\%$ [11]. Conversely, the European Society of Cardiology guidelines from 2016 suggest a lower LVEF threshold (50%) for diagnosing cardiac dysfunction associated with anticancer therapy [12].

LVEF decrease may be further categorized as symptomatic or asymptomatic, or with regard to reversibility: reversible (to within 5 percentage points of baseline); partially reversible (improved by at least 10 percentage points, but remaining more than 5 percentage points below baseline); irreversible (remaining within 10 percentage points of the nadir); or indeterminate (patient not available for re-evaluation) [11].

Unfortunately, transthoracic echocardiography is not devoid of limitations. Therefore, in the diagnosis of LV dysfunction associated with anticancer therapy, priority lies in employing methods capable of detecting initial abnormalities when myocardial changes are still minor and, crucially, reversible. Consequently, considerable attention has been directed towards novel echocardiographic technologies, including STE in both two-dimensional and three-dimensional modes [13].

STE technology is employed to evaluate LV strain parameters. Strain is defined as the change in length of a muscle fiber during a cardiac cycle, quantified as a percentage. This method involves analyzing the movement of speckles, which appear as black or white spots, on a standard echocardiography image in two-dimensional mode throughout the cardiac cycle, utilizing specialized software to construct strain curves for each myocardial segment. Among the various indicators of myocardial deformation, global longitudinal strain (GLS) exhibits the highest diagnostic accuracy in predicting subsequent reduction in LVEF [14]. GLS norms are influenced by patient gender and age, as well as the echocardiography equipment used, necessitating consistent equipment usage for both initial assessment and subsequent monitoring. According to recommendations, in patients with available baseline strain measurements, a relative percentage reduction of global longitudinal strain $< 8\%$ from baseline appear not to be meaningful, and those $> 15\%$ from baseline are very likely to be abnormal. Studies have demonstrated that a decline in GLS precedes a reduction in LVEF and reliably predicts the HF progression [11].

In August 2022, new guidelines formulated by cardiology and oncology experts at the European Society of Cardiology Congress in Barcelona were unveiled. The authors of these guidelines introduced the term «cancer therapy-related cardiac dysfunction» to encompass the broad spectrum of potential manifestations and etiological connections to various cancer treatments, including chemotherapy, targeted agents, immune therapies, and radiation therapy. According to the guidelines, the adverse effects of chemotherapy on the cardiovascular system can manifest clinically or remain asymptomatic, detectable during patient monitoring (Table 2).

Таблиця 2. Основні визначення серцевої дисфункції, що пов'язана з терапією раку (адаптовано за [10])
Table 2. Cancer therapy-related cardiovascular toxicity definitions (adapted from [10])

Вид СДПТР / STRCD	Тяжкість / Severity	Опис / Description
Симптомна (CH) Symptomatic	Дуже тяжка Very severe	СН, яка потребує інотропної підтримки, механічної підтримки кровообігу або розгляду питання про трансплантацію серця HF requiring inotropic support, mechanical circulatory support, or consideration of heart transplantation
	Тяжка Severe	Госпіталізація з приводу СН HF hospitalization
	Помірна Moderate	Необхідність амбулаторної інтенсифікації діуретичної терапії та іншої терапії СН Need for outpatient intensification of diuretic therapy and HF therapy
	Незначна Mild	Легкі симптоми СН, що не потребують інтенсифікації терапії Mild HF symptoms, no intensification of therapy required
Безсимптомна Asymptomatic	Тяжка Severe	Нове зниження ФВ ЛШ < 40% New LVEF reduction to <40%
	Помірна Moderate	Нове зниження ФВ ЛШ на $\geq 10\%$ до ФВ ЛШ 40–49% або Нове зниження ФВ ЛШ < 10% до ФВ ЛШ 40–49% та нове відносне зниження GLS на > 15% порівняно з вихідним рівнем або нове підвищення серцевих біомаркерів New LVEF reduction by $\geq 10\%$ to an LVEF of 40–49% or New LVEF reduction by <10% to an LVEF of 40–49% and new relative decline in GLS by >15% from baseline or new rise in cardiac biomarkers
	Незначна Mild	ФВ ЛШ $\geq 50\%$ та нове відносне зниження GLS > 15% порівняно з вихідним рівнем та/або нове підвищення серцевих біомаркерів LVEF $\geq 50\%$ and new relative decline in GLS by >15% from baseline and/or new rise in cardiac biomarkers

Примітки:

СДПТР – серцева дисфункція, що пов'язана з терапією раку,
 СН – серцева недостатність, ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка,
 GLS – загальна поздовжня деформація.

Notes:

STRCD – cancer therapy-related cardiac dysfunction;
 GLS – global longitudinal strain; HF – heart failure;
 LVEF – left ventricular ejection fraction.

ВИСНОВКИ

Таким чином, раннє виявлення кардіотоксичних ефектів протипухлинних препаратів є дуже актуальною проблемою в кардіологічній практиці. Застосування нових технологій оцінки механічних властивостей міокарда дозволяє виявити ранній кардіотоксичний ефект комплексної терапії онкологічних хворих, своєчасно розпочати лікування кардіологічних ускладнень і знизити смертність пацієнтів, які перенесли онкологічні захворювання. Оцінка глобальної деформації міокарда за двовимірним зображенням ЛШ надає цінну інформацію для діагностики ранньої дисфункції ЛШ, особливо у пацієнтів, які отримують хіміотерапевтичне лікування. Зниження глобальної поздовжньої деформації ЛШ у процесі хіміотерапевтичного лікування або після нього є чітким предиктором розвитку індукованої антрациклінами кардіотоксичності.

CONCLUSIONS

Therefore, the early detection of cardiotoxic effects induced by anticancer drugs emerges as a critical concern in cardiology practice. Utilizing new technologies to assess the mechanical properties of the myocardium enables the timely identification of cardiotoxic effects arising from complex therapy in cancer patients, thereby facilitating prompt initiation of treatment for cardiac complications and reducing mortality rates among cancer survivors. Evaluation of global myocardial strain derived from two-dimensional LV images provides valuable insights into diagnosing early LV dysfunction, especially in patients undergoing chemotherapy. A decrease in global longitudinal LV strain during or after chemotherapy treatment serves as a reliable predictor of anthracycline-induced cardiotoxicity.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Adhikari A., Asdaq S.M.B., Al Hawaj M.A. et al. Anticancer Drug-Induced Cardiotoxicity: Insights and Pharmacogenetics. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021. Vol. 14(10). 970 p. DOI: <http://doi.org/10.3390/ph14100970>
- Guo L., Lijun Z., Meiyang L. Evolving field of cardio-oncology. *Cancer Pathogenesis and Therapy*. 2023. Vol. 2. P. 141–145. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cpt.2023.02.002>
- Bansal N., Joshi C., Adams M.J. et al. Cardiotoxicity in pediatric lymphoma survivors. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2021. Vol. 19(11). P. 957–974. DOI: <http://doi.org/10.1080/14779072.2021.2013811>

REFERENCES

- Adhikari A, Asdaq SMB, Al Hawaj MA et al. Anticancer Drug-Induced Cardiotoxicity: Insights and Pharmacogenetics. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(10):970. DOI: <http://doi.org/10.3390/ph14100970>
- Guo L, Lijun Z, Meiyang L. Evolving field of cardio-oncology. *Cancer Pathogenesis and Therapy*. 2023;2:141–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cpt.2023.02.002>
- Bansal N, Joshi C, Adams MJ et al. Cardiotoxicity in pediatric lymphoma survivors. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2021;19(11):957–74. DOI: <http://doi.org/10.1080/14779072.2021.2013811>

- Xie S., Yang Y., Luo Z. et al. Role of non-cardiomyocytes in anticancer drug-induced cardiotoxicity: A systematic review. *iScience*. 2022. Vol. 25(11). 105283 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.105283>
- Agunbiade T., Zaghlool R., Barac A. Heart Failure in Relation to Anthracyclines and Other Chemotherapies. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2019. Vol. 15(4). P. 243–249. DOI: <http://doi.org/10.14797/mdcj-15-4-243>
- Mauro C., Capone V., Cocchia R. et al. Cardiovascular Side Effects of Anthracyclines and HER2 Inhibitors among Patients with Breast Cancer: A Multidisciplinary Stepwise Approach for Prevention, Early Detection, and Treatment. *Journal of clinical medicine*. 2023. Vol. 12(6). 2121 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12062121>
- Von Hoff D., Layard M., Basa P. et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Annals of internal medicine*. 1979. Vol. 91. P. 710–717. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-91-5-710>
- Lyon A.R., Habibian M., Evertz R. et al. Diagnosis and treatment of left ventricular dysfunction and heart failure in cancer patients. *E-Journal of Cardiology Practice*. 2019. Vol. 16(40).
- Gabani M., Castañeda D., Nguyen Q.M. et al. Association of Cardiotoxicity With Doxorubicin and Trastuzumab: A Double-Edged Sword in Chemotherapy. *Cureus*. 2021. Vol. 13(9). e18194 p. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.18194>
- Lyon A., López-Fernández T., Couch L. et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European heart journal*. 2022. Vol. 43. P. 4229–4361. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
- Plana J., Galderisi M., Barac A. et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014. Vol. 27. P. 911–939. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.07.01>
- Zamorano J., Lancellotti P., Muñoz D. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2016. Vol. 37. P. 2768–2801. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>
- Fawzy A.A., El-Menyawi K.A., Sallam W.M. et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography in chemotherapy-induced cardiotoxicity in females with breast cancer. *Cardio-Oncology*. 2024. Vol. 10. 13 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40959-024-00209-1>
- Sara J.D., Toya T., Taher R. et al. Asymptomatic Left Ventricle Systolic Dysfunction. *European cardiology*. 2020. Vol. 15. e13 p. DOI: <http://doi.org/10.15420/ecr.2019.14>
- Xie S, Yang Y, Luo Z et al. Role of non-cardiomyocytes in anticancer drug-induced cardiotoxicity: A systematic review. *iScience*. 2022;25(11):105283. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.105283>
- Agunbiade T, Zaghlool R, Barac A. Heart Failure in Relation to Anthracyclines and Other Chemotherapies. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2019;15(4):243–9. DOI: <http://doi.org/10.14797/mdcj-15-4-243>
- Mauro C, Capone V, Cocchia R et al. Cardiovascular Side Effects of Anthracyclines and HER2 Inhibitors among Patients with Breast Cancer: A Multidisciplinary Stepwise Approach for Prevention, Early Detection, and Treatment. *Journal of clinical medicine*. 2023;12(6):121. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12062121>
- Von Hoff D, Layard M, Basa P et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Annals of internal medicine*. 1979;91:710–7. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-91-5-710>
- Lyon AR, Habibian M, Evertz R et al. Diagnosis and treatment of left ventricular dysfunction and heart failure in cancer patients. *E-Journal of Cardiology Practice*. 2019;16(40).
- Gabani M, Castañeda D, Nguyen QM et al. Association of Cardiotoxicity With Doxorubicin and Trastuzumab: A Double-Edged Sword in Chemotherapy. *Cureus*. 2021;13(9):e18194. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.18194>
- Lyon A, López-Fernández T, Couch L et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European heart journal*. 2022;43:4229–361. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
- Plana J, Galderisi M, Barac A et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014;27:911–39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.07.01>
- Zamorano J, Lancellotti P, Muñoz D et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2016;37:2768–801. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>
- Fawzy AA, El-Menyawi KA, Sallam WM et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography in chemotherapy-induced cardiotoxicity in females with breast cancer. *Cardio-Oncology*. 2024;10:13. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40959-024-00209-1>
- Sara J.D., Toya T., Taher R. et al. Asymptomatic Left Ventricle Systolic Dysfunction. *European cardiology*. 2020;15:e13 p. DOI: <http://doi.org/10.15420/ecr.2019.14>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

В подальшому необхідно стандартизувати оцінку серцевої дисфункції та діагностичні критерії субклінічної кардіотоксичності.

In the future, it is necessary to standardize the assessment of cardiac dysfunction and diagnostic criteria of subclinical cardiotoxicity.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи.

None of the authors have any conflicts of interest to disclose.

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Financed by the state budget of Ukraine

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Смирнова Ганна Сергіївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри радіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України; вул. Дорогожицька, буд. 9, м. Київ, Україна, 04112;

e-mail: a.smyrnova1985@gmail.com

тел.: +38 (050) 915-96-66

Внесок автора: розробка концепції дослідження, написання тексту статті.

Smyrnova Ganna Serhiivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Radiodiagnosics of Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine; 9 Dorohozhytska Str., Kyiv, Ukraine, 04112;

e-mail: a.smyrnova1985@gmail.com

tel.: +38 (050) 915-96-66

Author's contribution: developing the research concept, writing the text of the article.

Козаренко Тетяна Маратівна – доктор медичних наук, професор кафедри радіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України; вул. Дорогожицька, буд. 9, м. Київ, Україна, 04112;
e-mail: takozar@gmail.com
тел.: +38 (067) 714-19-58

Внесок автора: корегування виконаної роботи.

Бабкіна Тетяна Михайлівна – доктор медичних наук, професор кафедри радіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України; вул. Дорогожицька, буд. 9, м. Київ, Україна, 04112;
e-mail: tbabkina@ukr.net
тел.: +38 (067) 740-08-94

Внесок автора: підбір літературних джерел, аналіз даних.

Сторожчук Юлія Олександрівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри радіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України; вул. Дорогожицька, буд. 9, м. Київ, Україна, 04112;
e-mail: signatura@ukr.net
тел.: +38 (063) 587-05-08

Внесок автора: підбір літературних джерел, аналіз даних.

Кундіна Вікторія Валеріївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри радіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України; вул. Дорогожицька, буд. 9, м. Київ, Україна, 04112;
e-mail: vika.kundina@gmail.com
тел.: +38 (067) 401-07-10

Внесок автора: підбір літературних джерел, аналіз даних.

Сахно Тетяна Костянтинівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри радіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України; вул. Дорогожицька, буд. 9, м. Київ, Україна, 04112;
e-mail: vika.kundina@gmail.com
тел.: +38 (066) 005-69-47

Внесок автора: підбір літературних джерел, аналіз даних.

Кузеванова Марія Владилєнівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри радіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України; вул. Дорогожицька, буд. 9, м. Київ, Україна, 04112;
e-mail: mari.kuzevanova@gmail.com
тел.: +38 (050) 326-49-09

Внесок автора: підбір літературних джерел, аналіз даних.

Kozarenko Tetiana Marativna – Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Radiodiagnostics of Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine; 9 Dorohozhytska Str., Kyiv, Ukraine, 04112;
e-mail: takozar@gmail.com
tel.: +38 (067) 714-19-58

Author's contribution: adjustment of the performed work.

Babkina Tetiana Mykhaylivna – Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Radiodiagnostics of Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine; 9 Dorohozhytska Str., Kyiv, Ukraine, 04112;
e-mail: tbabkina@ukr.net
tel.: +38 (067) 740-08-94

Author's contribution: collecting and analyzing data.

Storozhchuk Yuliia Oleksandrivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Radiodiagnostics of Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine; 9 Dorohozhytska Str., Kyiv, Ukraine, 04112;
e-mail: signatura@ukr.net
tel.: +38 (063) 587-05-08

Author's contribution: collecting and analyzing data.

Kundina Viktoria Valeriivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Radiodiagnostics of Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine; 9 Dorohozhytska Str., Kyiv, Ukraine, 04112;
e-mail: vika.kundina@gmail.com
tel.: +38 (067) 401-07-10

Author's contribution: collecting and analyzing data.

Sakhno Tetiana Konstantinovna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Radiodiagnostics of Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine; 9 Dorohozhytska Str., Kyiv, Ukraine, 04112;
e-mail: vitasai@ukr.net
tel.: +38 (066) 005-69-47

Author's contribution: collecting and analyzing data.

Kuzevanova Mariia Vladilenivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Radiodiagnostics of Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine; 9 Dorohozhytska Str., Kyiv, Ukraine, 04112;
e-mail: mari.kuzevanova@gmail.com
tel.: +38 (050) 326-49-09

Author's contribution: collecting and analyzing data.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
17.04.2024

Отримано після рецензування
Received after review
20.05.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
11.06.2024

Опубліковано
Published
18.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.199-215>
УДК: 616.24+578.834:612.7



Морфофункціональний стан гематоальвеолярного бар'єру легень хворих на COVID-19 у порівнянні з пандемічним грипом

Лукашова О.П.¹, <https://orcid.org/0000-0002-4518-5104>, e-mail: olga.petrovna.Lukashova@gmail.com
Граділь Г.І.², <https://orcid.org/0000-0001-5655-6188>, e-mail: gradilgrigoriy@gmail.com
Старенький В.П.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6600-3381>, e-mail: starenkiy.victor@gmail.com
Насонова А.М.¹, <https://orcid.org/0000-0002-2786-3311>, e-mail: nasonaln@gmail.com
Закрутко А.О.², <https://orcid.org/0009-0002-8777-0050>, e-mail: zakrutko.anna@gmail.com
Тесленко І.М.¹, <https://orcid.org/0000-0001-7011-911X>, e-mail: szanjat@gmail.com

¹Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

²Харківський національний медичний університет

Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

The morphofunctional state of the hematoalveolar barrier of the lungs in COVID-19 patients compared to pandemic influenza

Lukashova O.P.¹, <https://orcid.org/0000-0002-4518-5104>, e-mail: olga.petrovna.Lukashova@gmail.com
Hradil H.I.², <https://orcid.org/0000-0001-5655-6188>, e-mail: gradilgrigoriy@gmail.com
Starenkiy V.P.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6600-3381>, e-mail: starenkiy.victor@gmail.com
Nasonova A.M.¹, <https://orcid.org/0000-0002-2786-3311>, e-mail: nasonaln@gmail.com
Zakrutko A.O.², <https://orcid.org/0009-0002-8777-0050>, e-mail: zakrutko.anna@gmail.com
Teslenko I.M.¹, <https://orcid.org/0000-0001-7011-911X>, e-mail: szanjat@gmail.com

¹State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

COVID-19, гематоальвеолярний бар'єр легень, грип А(H1N1) pdm09, аутопсія, морфологія, ультраструктура, тромбоз.

Для кореспонденції:

Лукашова Ольга Петрівна

Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», лабораторія радіаційної онкології;

вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail:

olga.petrovna.Lukashova@gmail.com

© Лукашова О.П., Граділь Г.І., Старенький В.П., Насонова А.М., Закрутко А.О., Тесленко І.М., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Відомо, що при таких вірусних інфекціях, як пандемічний грип А(H1N1) та COVID-19 відзначаються прояви гострого респіраторного дистрес-синдрому, який в окремих випадках супроводжується високою смертністю. Встановлено також, що як для грипу А, так і для COVID-19, загальним є виразне дифузне альвеолярне пошкодження (ДАП). Проте між цими інфекціями виявляються певні розбіжності. На відміну від пандемічного грипу найбільш частим симптомом для COVID-19 є тромбоемболічні ускладнення. Дослідження аутопсійного матеріалу показало, що, незважаючи на велику кількість проведених досліджень, морфофункціональний стан гематоальвеолярного бар'єру легень вивчений недостатньо, нез'ясованими залишаються деякі механізми розвитку патологічних реакцій організму у відповідь на дію вірусів грипу А(H1N1) pdm09 та SARS-CoV-2. Проте посмертна картина гематоальвеолярного бар'єру може дозволити уявити усі попередні ланки процесів вірусного ураження легень. Це у свою чергу допоможе вирішити проблеми своєчасної діагностики тяжкості захворювання, прогнозу, попередження подальшого розвитку хвороби та відповідних засобів терапії.

Мета роботи – вивчення особливостей дії вірусу SARS-CoV-2 на морфофункціональний стан гематоальвеолярного відділу легень при аутопсії, що дозволяє уточнити патогенез COVID-19, встановити критичні механізми, розвиток яких призводить до фатальних наслідків та запропонувати стратегію терапії.

Матеріали та методи. Досліджено 8 зразків аутопсійного матеріалу легень хворих на COVID-19. Групами порівняння були хворі на пандемічний грип А, викликаний вірусом H1N1 (3 аутопсії) та зразки легень, одержаних при операції у пацієнта з травматичним пневмотораксом у віддаленні від основного вогнища. Зразки легень обробляли за стандартними методами підготовки біологічного матеріалу для електронної мікроскопії. З одержаних блоків виготовляли напівтонкі зрізи товщиною 1 мкм, забарвлювали їх метиленовим синім, вивчали під світловим

мікроскопом при збільшенні у 500 разів. З найбільш інформативних ділянок одержували цифрові фотографії. Ультратонкі зрізи після контрастування у солях урану та свинцю аналізували в електронному мікроскопі. Обчислювали частість випадків тромбозу у досліджених групах. Статистичну обробку проводили за допомогою непараметричного точного критерію Фішера із застосуванням пакета програм для ПК «Biostat».

Результати та їх обговорення. Проведені дослідження показали, що у хворих на пандемічний грип А спостерігається виражене ураження альвеолярного відділу легень з пошкодженням альвеолярних перетинок легень та появою у них гіалінових мембран. У заповнених серозною рідиною альвеолах виявляються десквамовані пневмоцити, еритроцити, нейтрофільні лейкоцити, макрофаги та згустки фібрину. З особливостей дії вірусу грипу слід відзначити збереженість в альвеолярних стінках клітинних елементів, зближення альвеолярних перетинок і утворення з них великих ділянок, у яких відзначається високий рівень нейтрофільної та макрофагальної інвазії. Макрофаги патрулюють поля пошкоджених альвеолярних перетинок, відокремлюючи їх від оточуючої тканини. Наступна фібротизація свідчить про заміщення зруйнованої тканини легень.

У групі хворих на COVID-19, на відміну від хворих на пандемічний грип, достовірно вища частість випадків тромбозу судин різного калібру. Це є наслідком дисемінованої інтраваскулярної коагуляції, яка часто призводить до фатальних наслідків. Еритроцити у судинних тромбах мають тенденцію до аглютинації, що більш виражено для онкологічних хворих. Для усіх досліджених випадків руйнування епітеліальних перетинок характеризується майже повним загубленням епітеліальних клітин, що супроводжується оголенням капілярів, у яких виявляється накопичення еритроцитів, що надає їм вигляду «кров'яних ковбасок». Іноді такі судини приєднані до гіалінових мембран, іноді розташовуються ланцюжками або групами. Не спостерігається помітної нейтрофільної інвазії та гранульозного запалення.

Висновки. Проведені дослідження показали, що у хворих на пандемічний грип А спостерігається виражене ураження альвеолярного відділу легень з високим рівнем нейтрофільної та макрофагальної інвазії. Механізми патогенезу COVID-19 полягають у безпосередній руйнівній дії вірусу на епітеліальні клітини гематоальвеолярного бар'єру, що, очевидно, призводить до вивільнення запальних цитокінів, які стимулюють системну реакцію внутрішньосудинного згортання крові. Встановлено, що для онкологічних хворих, в анамнезі яких було проведення хіміотерапії, процеси тромбозу та руйнування альвеолярних перетинок при COVID-19 були одними з виразніших уражень, порівнено з іншими хворими. Одержані результати дозволяють припустити, що фатальні наслідки COVID-19, очевидно, можна попередити, якщо відразу після одержання позитивного діагнозу на COVID-19, та проведення комплексу лабораторних аналізів для оцінки тяжкості захворювання, застосовувати терапевтичні заходи, спрямовані на знищення вірусу, блокування мішеней для його проникнення до клітин, розриву ланцюга внутрішньосудинного згортання крові із застосуванням кортикостероїдів, антикоагулянтів, інгібіторів цитокінів тощо.

Для цитування:

Лукашова О.П., Граділь Г.І., Старенький В.П., Насонова А.М., Закрутько А.О., Тесленко І.М. Морфофункціональний стан гематоальвеолярного бар'єру легень хворих на COVID-19 у порівнянні з пандемічним грипом. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2024. Т. 32. № 2. С. 199–215. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.199-215>

Key words:

COVID-19, hematoalveolar barrier of the lungs, influenza A(H1N1) pdm09, autopsy, morphology, ultrastructure, thrombosis.

ABSTRACT

Background. It is known that viral infections, such as pandemic influenza A(H1N1) and COVID-19, are characterized by acute respiratory distress syndrome, which in some cases is accompanied by high mortality. It has also been established that diffuse alveolar damage (DAD) is common to both influenza A and COVID-19. However, there are some differences between these infections. In contrast with pandemic flu, the most frequent symptom of COVID-19 is thromboembolic complications. The examination of the autopsy material showed that, despite the large number of conducted studies, the morphofunctional state of the hematoalveolar barrier of the lungs has not been sufficiently studied and some mechanisms of the development of pathological reactions of the organism in response to the action of influenza viruses A(H1N1) pdm09 and SARS-CoV-2 remain unclear. But the post-mortem picture of the hematoalveolar barrier can allow us to see all previous links of the viral lung damage process. This, in turn, will help to solve the problem of timely diagnosis of the disease severity, prognosis, prevention of further development of the disease and appropriate methods of therapy.

The purpose of the work was to study the features of the SARS-CoV-2 virus effect on the morphofunctional state of the hematoalveolar region of the lungs at autopsy, which allows the pathogenesis of COVID-19 to be clarified, critical mechanisms, the

For correspondence:

Lukashova Olha Petrivna

State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Laboratory of Radiation Oncology;

82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail:

olga.petrovna.Lukashova@gmail.com

© Lukashova O.P., Hradil H.I.,
Starenkyi V.P., Nasonova A.M.,
Zakrutko A.O., Teslenko I.M., 2024

development of which leads to fatal consequences, to be established, and a therapy strategy to be proposed.

Materials and methods. 8 samples of autopsy material of the lungs of patients with COVID-19 were studied. The comparison groups were patients with pandemic influenza A caused by the H1N1 virus (3 autopsies) and lung samples obtained during surgery from a patient with traumatic pneumothorax at a distance from the main focus. Lung samples were processed according to standard methods of biological material preparation for electron microscopy. From the obtained blocks, semi-thin sections with a thickness of 1 µm were made. They were stained with methylene blue, and studied under a light microscope at a magnification of 500 times. Digital photographs were obtained from the most informative areas. Ultrathin sections were analyzed in electron microscope after being contrasted in uranium and lead salts. The incidence of thrombosis in the studied groups was calculated. Statistical processing was performed using the Fisher's non-parametric exact test and the Biostat PC software package.

Results. The conducted studies showed that patients with pandemic influenza A had a pronounced lesion of the alveolar part of the lungs with damage to the alveolar walls of the lungs and the appearance of hyaline membranes in them. Desquamated pneumocytes, erythrocytes, neutrophilic leukocytes, macrophages and fibrin clots were found in alveoli filled with serous fluid. Among the features of the influenza virus, the preservation of cellular elements in the alveolar walls, the convergence of the alveolar septums and the formation of large areas with a high level of neutrophilic and macrophage invasion should be noted. Macrophages patrol the fields of damaged alveolar septums, separating them from the surrounding tissue. The subsequent fibrotization indicates the replacement of the destroyed lung tissue.

The group of patients with COVID-19, in contrast to the pandemic flu, has significantly higher rates of thrombosis of various calibers. This is the result of disseminated intravascular coagulation, which often leads to fatal consequences. Erythrocytes in vascular thrombi have a tendency to agglutination, which is more pronounced in oncological patients. For all studied cases, epithelial membrane damage is characterized by almost complete loss of epithelial cells, which is accompanied by the denudation of capillaries, in which there is an accumulation of erythrocytes that gives them the look of «blood sausages». Sometimes these vessels are attached to hyaline membranes, sometimes they are arranged in chains or groups. No significant neutrophilic invasion or granulomatous inflammation is observed.

Conclusions. The conducted studies showed that patients with pandemic influenza A had a pronounced lesion of the alveolar part of the lungs with a high level of neutrophilic and macrophage invasion. The mechanisms of the pathogenesis of COVID-19 are the direct destructive effect of the virus on the epithelial cells of the hemato-alveolar barrier, which obviously leads to the release of inflammatory cytokines that stimulate the systemic reaction of intravascular coagulation. It has been established that for oncology patients with a history of chemotherapy, the processes of thrombosis and destruction of alveolar walls during COVID-19 were one of the most pronounced lesions among the patients. The obtained results suggest that the fatal consequences of COVID-19 can obviously be prevented if therapeutic measures aimed at destroying the virus, blocking the targets for its penetration into cells, breaking the chain of intravascular blood coagulation with the use of corticosteroids, anticoagulants, cytokine inhibitors, etc. are taken immediately after receiving a positive diagnosis for COVID-19 and carrying out a set of laboratory tests to assess the severity of the disease.

For citation:

Lukashova OP, Hradil HI, Starenkyi VP, Nasonova AM, Zakrutko AO, Teslenko IM. The morphofunctional state of the hematoalveolar barrier of the lungs in COVID-19 patients compared to pandemic influenza. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2024;32(2):199–215. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.199-215>

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Розроблення індивідуальних підходів до проведення антибластомної терапії у пацієнтів, які перенесли COVID-19», номер державної реєстрації: 0121U112052, прикладна, термін виконання: 2022–2024 рр., керівники – доктор медичних наук, професор М.В. Красносельський, доктор медичних наук, професор В.П. Старенький.

Relationship with academic programs, plans and themes

The article is a fragment of the planned research project of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» «Development of individual approaches to conducting antiblastoma therapy in patients who had COVID-19», code: NAMS.04.22, state registration number: 0121U112052, applied, period for performance: 2022–2024, led by Doctor of Medical Sciences, Professor M.V. Krasnoselskyi and Doctor of Medical Sciences, Professor V.P. Starenkyi.

ВСТУП

За останній час значно зросла вірогідність виникнення пандемій, зумовлених вірусними інфекціями. Так, тільки з початку XXI століття людство зазнало вже п'ять таких пандемій, три з яких викликані коронавірусом [1]. Дві останні були одними з тих, які мали фатальні наслідки. Так, у 2009–2010 роках відбувалася пандемія грипу А(H1N1), а за нею з 2019 року і по теперішній час – пандемія COVID-19 з характерним для них захворюванням дихальних шляхів і легень [2].

Встановлено, що при обох вірусних інфекціях відзначаються однакові клінічні симптоми: висока температура, кашель, задишка, що може бути проявами гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), який в окремих випадках супроводжується високою смертністю [3, 4]. Вивчення аутопсійного матеріалу показало, що як для грипу А, так і для COVID-19, загальним є дифузне альвеолярне пошкодження (ДАП), десквамація альвеолярного епітелію, інвазія рідини в альвеоли, формування гіалінових мембран, значний набряк легеневої тканини, альвеолярні крововиливи, розвиток пневмонії [5, 6]. Крім того, при дії обох вірусів ГРДС індукує пульмонарний фіброз, який розвивається, починаючи з першого тижня госпіталізації, і може бути пов'язаний з тяжкістю хвороби [7, 8].

Проте, між грипою та COVID-19 виявляються певні розбіжності. На відміну від пандемічного грипу, найбільш частим симптомом стає наявність поширеного тромбозу у малих і середніх легневих артеріях, якій виявляється і в інших органах [9, 10]. При цьому більш, ніж у половини померлих спостерігаються тромбоемболічні ускладнення [11]. Причиною цього вважають розвиток дисемінованого інтраваскулярного згортання крові внаслідок експресії прозапальних цитокінів, таких як IL-6, IL-1 β , та TNF- α [12]. Іншою відмінністю можуть бути різні клітинні мішені для цих вірусів. Вірус А проникає в епітеліальні клітини верхнього відділу дихальних шляхів, а SARS-CoV-2 зв'язується з рецепторами АПФ-2, розташованими на мембранах як альвеолярних пневмоцитів, так і ендотеліоцитів [13]. При цьому вірус за допомогою механізму ендотозу поступає до цитоплазми, де і відбувається його реплікація, що супроводжується руйнуванням епітеліальних та ендотеліальних клітин хазяїна. Результатом цих процесів є ДАП та ендотеліальна дисфункція [14, 15]. Вірусне ураження ендотелію може збільшувати ризик активації тромбоцитів, утворення тромбів і мультиорганного ураження, що може приводити до смерті [16]. Як правило, ураження при грипі А обмежується легеньми, тоді як при COVID-19 розвивається системна реакція підвищеного згортання крові [17, 18]. При імунній відповіді на інфікування пандемічний грип А (H1N1) характеризується високими рівнями IL-1RA, TNF- α , CCL3, G-CSF, APRIL, sTNF-R1, sTNF-R2, sCD30 і sCD163, тоді як COVID-19 демонструє імунний профіль з підвищенням рівня цитокінів Th1 (IL-12, IFN- γ) і Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13), а також IL-1b, IL-6, CCL11, VEGF, TWEAK, TSLP, MMP-1 і MMP- [19]. За різними механізмами розвиваються також запальні процеси при цих вірусних інфекціях. Для грипу А характерною є виражена нейтрофільна реакція на тлі достовірного зростання CD8, що корелює з тяжкістю ураження легень і трагічними наслідками [20], тоді як для

INTRODUCTION

Recently, the probability of pandemics caused by viral infections has increased significantly. Only since the beginning of the XXI century, humanity has already experienced five pandemics of this kind, three of which were caused by the coronavirus [1]. The last two were among those that had fatal consequences. Indeed, there was an influenza A(H1N1) pandemic in 2009–2010, and the COVID-19 pandemic with a characteristic disease of the respiratory tract and lungs has been ongoing since 2019 to the present [2].

It has been established that both viral infections have the same clinical symptoms: high fever, cough, shortness of breath, which may be symptoms of acute respiratory distress syndrome (ARDS), which in some cases is accompanied by high mortality [3, 4]. The study of the autopsy material showed that for both influenza A and COVID-19, diffuse alveolar damage (DAD), desquamation of the alveolar epithelium, invasion of fluid into the alveoli, the formation of hyaline membranes, significant swelling of the lung tissue, alveolar hemorrhages, and the development of pneumonia were common [5, 6]. In addition, under the influence of both viruses, ARDS induces pulmonary fibrosis, which develops starting from the first week of hospitalization and may be related to the severity of the disease [7, 8].

However, there are some differences between influenza infection and COVID-19. In contrast to pandemic influenza, the most frequent symptom is the presence of widespread thrombosis in small and medium-sized pulmonary arteries, which is also found in other organs [9, 10]. At the same time, thromboembolic complications are observed in more than half of the deceased [11]. The reason for this is considered to be the development of disseminated intravascular blood coagulation due to the expression of pro-inflammatory cytokines such as IL-6, IL-1 β , and TNF- α [12]. Another difference may be the different cellular targets for these viruses. Virus A penetrates the epithelial cells of the upper respiratory tract, and SARS-CoV-2 binds to ACE-2 receptors located on the membranes of both alveolar pneumocytes and endotheliocytes [13]. At the same time, the virus enters the cytoplasm using the mechanism of endocytosis, where its replication takes place, which is accompanied by the destruction of the host's epithelial and endothelial cells. The result of these processes is DAD and endothelial dysfunction [14, 15]. Viral damage to the endothelium can increase the risk of platelet activation, thrombus formation, and multiorgan damage, which can lead to death [16]. As a rule, the damage in influenza A is limited to the lungs, while in COVID-19, a systemic reaction of increased blood coagulation develops [17, 18]. In the immune response to infection, pandemic influenza A (H1N1) is characterized by high levels of IL-1RA, TNF- α , CCL3, G-CSF, APRIL, sTNF-R1, sTNF-R2, sCD30, and sCD163, whereas COVID-19 exhibits an immune profile with an increase in the level of Th1 (IL-12, IFN- γ) and Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) cytokines, as well as IL-1b, IL-6, CCL11, VEGF, TWEAK, TSLP, MMP-1 and MMP- [19]. Inflammatory processes also develop in these viral infections by different mechanisms. Influenza A is characterized by a pronounced neutrophil response against the background of a reliable increase in CD8, which correlates

COVID-19 цього не відбувається. Поряд з руйнівними процесами деякі автори повідомляють про ангиогенез нових судин та проліферацію пневмоцитів II типу при інфекції COVID-19 [14].

Незважаючи на велику кількість проведених досліджень, залишаються нез'ясованими аспекти відносно морфофункціонального стану гематоальвеолярного бар'єру легень та механізмів розвитку патологічних реакцій організму на дію пандемічного вірусу грипу та COVID-19. Встановлення механізмів дії вірусів грипу А (H1N1) pdm09 А та SARS-CoV-2 на різних рівнях, дозволяє вирішити проблеми своєчасного прогнозу, попередження подальшого розвитку хвороби, діагностики тяжкості, терапії та повноти одужання від цих захворювань. Так, вивчення постковідного синдрому показало наявність низки симптомів, які виявляються у реконвалесцентів через 4–6 місяців після одужання [21]. Це може мати значення для подальшого існування та життєдіяльності осіб, які перехворіли на грип А та COVID-19 в анамнезі, особливо для онкологічних хворих, які потребують подальшого лікування.

Мета роботи – вивчення особливостей дії вірусу SARS-CoV-2 на морфофункціональний стан гематоальвеолярного відділу легень при аутопсії, що дозволяє уточнити патогенез COVID-19, встановити критичні механізми, розвиток яких призводить до фатальних наслідків та запропонувати стратегію терапії.

with the severity of lung damage and tragic consequences [20]. This does not happen for COVID-19. Along with the destructive processes, some authors report on the angiogenesis of new vessels and the proliferation of type II pneumocytes during the infection of COVID-19 [14].

Despite the large number of conducted studies, aspects regarding the morphofunctional state of the hematoalveolar barrier of the lungs and the mechanisms of the development of pathological reactions of the body to the action of the pandemic influenza virus and COVID-19 remain unclear. Establishing the mechanisms of action of influenza A(H1N1) pdm09 A and SARS-CoV-2 viruses at different levels allows the problems of timely prognosis to be solved, further development of the disease to be prevented, severity to be diagnosed, therapy and complete recovery from these diseases to be performed. Thus, the study of post-covid syndrome showed the presence of a number of symptoms that appear in convalescents 4–6 months after recovery [21]. This can be important for the life of people with a history of influenza A and Covid-19, especially for cancer patients who need further treatment.

The objective of the work was to study the features of the SARS-CoV-2 virus effect on the morphofunctional state of the hematoalveolar region of the lungs at autopsy, which allows the pathogenesis of COVID-19 to be clarified, critical mechanisms, the development of which leads to fatal consequence, to be established, and a therapy strategy to be proposed.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Досліджено 8 зразків аутопсійного матеріалу легень хворих на COVID-19. Група хворих набиралася випадковим чином без будь-якого відбору. Досліджені пацієнти за статтю, віком та супутніми захворюваннями розподілялися, як представлено у таблиці 1.

8 samples of the lung autopsy material of patients with COVID-19 were studied. The group of patients was recruited randomly without any selection. The studied patients were distributed according to sex, age and comorbidities, as presented in the table 1.

Таблиця 1. Розподіл хворих на COVID-19 за віком, статтю та супутніми хворобами
Table 1. Distribution of patients with COVID-19 by age, gender and comorbidities

N	%	N	%	N	%
Вік / Age					
50–60		61–74		75 і вище / 75 and above	
2	25	2	25	4	50
Стать / According to gender					
Чоловіки / Men		Жінки / Women		–	
4	37,5	4	62,5	–	–
Супутні хвороби / According to accompanying diseases					
Атеросклероз / Atherosclerosis		Онкологія / Oncology		Гіпертонія / Hypertension	
5	62,5	2	25,0	1	12,5

Двоє хворих на атеросклероз страждали також на цукровий діабет. Групами порівняння були хворі на пандемічний грип А, викликаний вірусом H1N1 (3 аутопсії) та зразки легень, одержаних при операції у пацієнта з травматичним пневмотораксом без запальних ознак у віддаленні від основного вогнища.

Електронномікроскопічні дослідження проводили за стандартними методиками [22]. Кусочки тканини легень витримували спочатку у глютаральдегідному фіксаторі за Карновським, а потім у розчині чотирьокисю осмію за Паладе. Після дегідратації в ета-

Two patients with atherosclerosis also suffered from diabetes. The comparison groups were patients with pandemic influenza A caused by the H1N1 virus (3 autopsies) and lung samples obtained during surgery from a patient with a traumatic pneumothorax without inflammatory signs at a distance from the main focus.

Electron microscopic studies were performed according to standard methods [22]. At first, pieces of lung tissue were preserved in the Karnovsky's glutaraldehyde fixative, and then in a solution of the Palade's osmium tetroxide. After dehydration in ethanol of incre-

нолі зростаючої концентрації матеріал заливали у суміш епоксидних смол (епон-аралдит) та полімеризували протягом 36 годин при температурі 56°C. З одержаних блоків на ультрамікротомі УМТП-4 Сумського виробничого об'єднання (ВО) «Електрон» виготовляли напівтонкі зрізи товщиною 1 мкм, забарвлювали 1% метиленовим синім на 1% тетрабораті натрію та вивчали під світловим мікроскопом при збільшенні у 500 разів. З найбільш інформативних ділянок одержували цифрові фотографії. Ультратонкі зрізи виготовляли на тому ж ультрамікротомі, контрастували у солях урану та свинцю і переглядали в електронному мікроскопі EM-125 Сумського ВО «Електрон». Обчислювали частість випадків тромбозу у досліджених групах. Статистичну обробку проводили за допомогою непараметричного точного критерію Фішера із застосуванням пакета програм для ПК «Biostat».

Using concentration, the material was poured into a mixture of epoxy resins (Epon-Araldite) and polymerized for 36 hours at a temperature of 56°C. From the obtained blocks, semi-thin sections with a thickness of 1 μm were made on the UMT-4 ultramicrotome of the Sumy Production Association (PA) «Electron», stained with 1% methylene blue in 1% sodium tetraborate and studied under a light microscope at a magnification of 500 times. Digital photographs were obtained from the most informative areas. Ultrathin sections were made on the same ultramicrotome, contrasted in uranium and lead salts, and viewed in an electron microscope EM-125 of the Sumy PA «Electron». The incidence of thrombosis in the studied groups was calculated. Statistical processing was performed using the Fisher's non-parametric exact test and the Biostat PC software package.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Відомо, що гематоальвеолярний бар'єр (ГАБ) легень, у якому відбувається газообмін між кров'ю та повітрям, складається з окремих альвеол, заповнених повітрям та розділених міжальвеолярними стінками (перетинками) (рис. 1).

It is known that the hematoalveolar barrier (HAB) of the lungs, in which gas exchange between blood and air occurs, consists of individual alveoli filled with air and separated by interalveolar walls (septa) (Fig. 1).

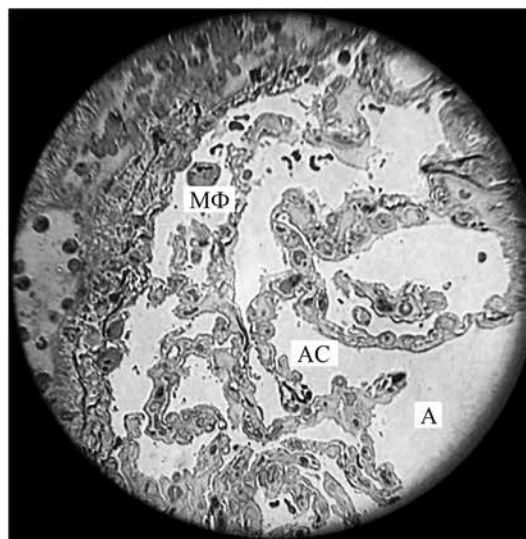


Рис. 1. Загальний вигляд гематоальвеолярного бар'єру легень пацієнта з травматичним пневмотораксом:

A – альвеолярний простір, AC – альвеолярна стінка, МФ – альвеолярний макрофаг

Fig. 1. General view of the hematoalveolar barrier in the lungs of a patient with traumatic pneumothorax:

A – alveolar space, AC – alveolar wall, МФ – alveolar macrophage

Поверхню альвеолярних стінок, звернених до альвеол, створюють епітеліальні клітини, пневмоцити I та II типу ((ПЦ-I, ПЦ-II) (рис. 2, 3)). Пневмоцити II типу, кількість яких складає 10–20% від загальної кількості пневмоцитів, містять сурфактант. Він тонким шаром розподіляється по поверхні альвеолярної стінки і створює поверхнєве натягнення для підтримки альвеол у напруженому стані. Альвеолярна перетинка містить також капілярні судини, а між епітелієм та ендотелієм знаходиться інтерстиціальний простір з елементами сполучної тканини (рис. 2). В альвеолах біля альвеолярних перетинок виявляються альвеолярні макрофаги (МФ) з численними лізосомами у цитоплазми. Функцією МФ є фагоцитоз чужорідних речовин (рис. 4).

The surface of the alveolar walls facing the alveoli is formed by epithelial cells, type I and II pneumocytes (PC-I, PC-II) (Figs. 2, 3). Type II pneumocytes, the number of which is 10–20% of the total number of all pneumocytes, contain surfactant. It is distributed over the surface of the alveolar wall and creates surface tension to keep the alveoli in a state of tension. The alveolar septum also contains capillary vessels, and there is an interstitial space with connective tissue elements between the epithelium and the endothelium (Fig. 2). Near the alveolar septa, alveolar macrophages (MP) with numerous lysosomes in the cytoplasm are found. The function of MP is phagocytosis of foreign substances (Fig. 4).

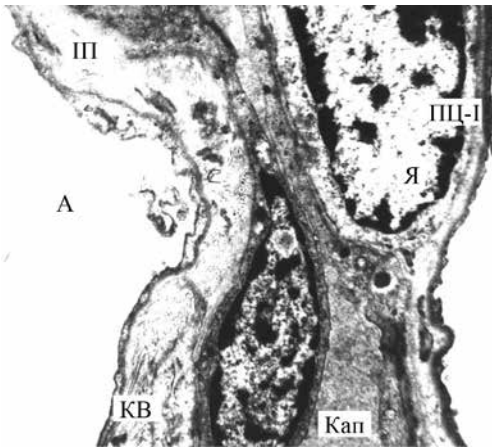


Рис. 2. Альвеолярна перетинка легень пацієнта з травматичним пневмотораксом:

ПЦ-I – пневмоцит I типу, Я – ядро, Кап – капілярна судина, ПП – інтерстийний простір, КВ – колагенові волокна, x 8 тис.

Fig. 2. Alveolar septum of the patient's lung with traumatic pneumothorax:

ПЦ-I – pneumocyte of the I type, Я – nucleus, Кап – capillary, ПП – interstitial space, КВ – collagen fibers, x 8 thousand

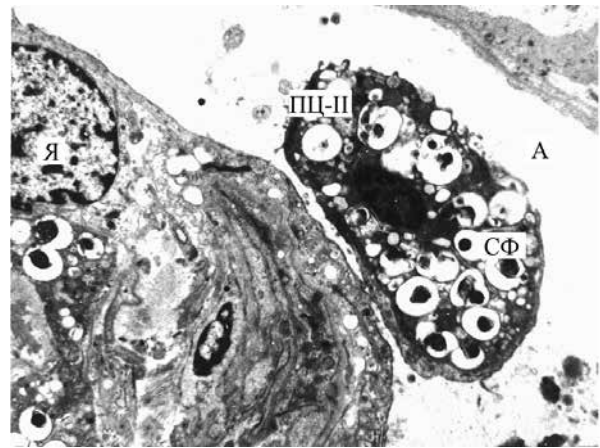


Рис. 3. Пневмоцит II типу біля альвеолярної перетинки пацієнта з травматичним пневмотораксом:

ПЦ-II – пневмоцит II типу, СФ – гранули сурфактанту, x 8 тис.

Fig. 3. Pneumocyte II type near the alveolar membrane of a patient with traumatic pneumothorax:

ПЦ-II – pneumocyte II type, СФ – surfactant granules, x 8 thousand

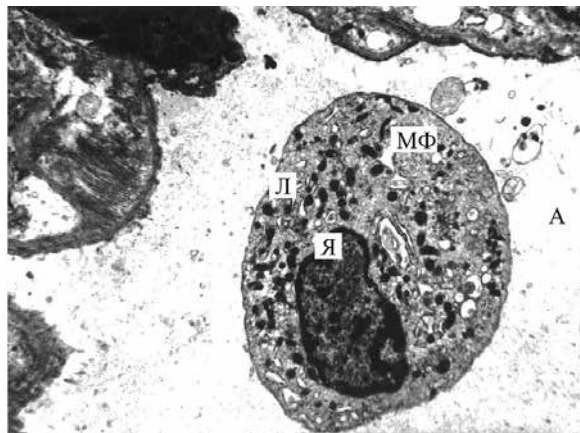


Рис. 4. Макрофаг з численними первинними лізосомами в альвеолі пацієнта з травматичним пневмотораксом:

МФ – макрофаг, Л – лізосоми, x 8 тис.

Fig. 4. Macrophage with number of primary lysosomes in alveoli of patient with traumatic pneumothorax:

МФ – macrophage, Л – lysosome, x 8 thousand

Проведене дослідження показало, що у випадках пандемічного грипу спостерігаються виражені процеси ушкодження альвеолярних перетинок, які загублюють свою звичайну структуру (рис. 5, 6). При цьому відбувається десквамація пневмоцитів з поверхні альвеолярних стінок, частково руйнуються капілярні судини, іноді відбувається заміна частини альвеолярної стінки колагеновими волокнами та гіаліновими мембранами. В альвеолах накопичується серозна рідина з безліччю різноманітних клітин, серед яких за своєю ультраструктурою ідентифікуються еритроцити та їх складі, пневмоцити, нейтрофільні лейкоцити, макрофаги, а також згустки фібрину (рис. 6–9). У кожному з досліджених випадків вміст альвеол варіюється. У деяких з них переважають макрофаги, у інших – еритроцити, в окремих – пневмоцити.

Досить часто відбувається зближення альвеолярних перетинок та утворення полів, які складаються з компонентів альвеолярних перетинок (рис. 10, 11).

he conducted study showed that in cases of pandemic flu, pronounced processes of damage to alveolar walls are observed, which lose their usual structure (Figs. 5, 6). At the same time, desquamation of pneumocytes from the surface of the alveolar walls occurs, capillary vessels are partially destroyed, and sometimes a part of the alveolar wall is replaced by collagen fibers and hyaline membranes. Serous fluid accumulates in the alveoli with many different cells, among which erythrocytes and their sludges, pneumocytes, neutrophilic leukocytes, macrophages, as well as fibrin clots can be identified by their ultrastructure (Fig. 6–9). In each of the studied cases, the content of the alveoli varies. In some cases, macrophages predominate, some cases are characterized by predominance of erythrocytes, and in a number of cases, pneumocytes predominate.

It is quite common that alveolar membranes converge and fields are formed, which consist of components of alveolar septa (Figs. 10, 11).

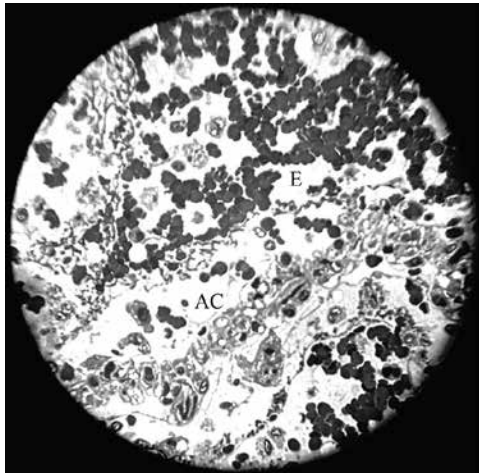


Рис. 5. Численні еритроцитарні складжі в альвеолярному просторі та пошкоджені альвеолярні перетинки хворої на пандемічний грип: Е – еритроцити
Fig. 5. Numerous erythrocyte sludges in the alveolar space and damaged alveolar of a patient with pandemic flu: E – erythrocytes

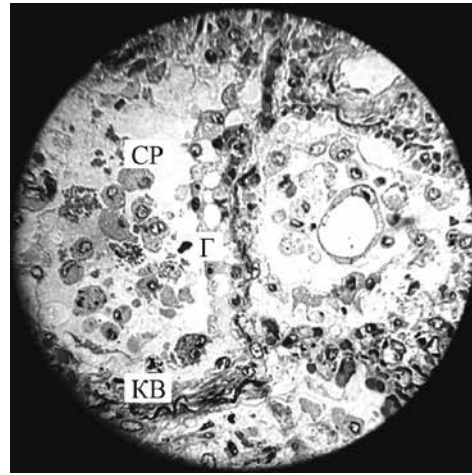


Рис. 6. Пошкоджені альвеолярні перетинки, частково заміщені колагеновими волокнами та гіаліновими мембранами. Серозна рідина та різні клітини з переважанням макрофагів в альвеолярному просторі хворої на пандемічний грип: СР – серозна рідина, КВ – колагенові волокна, Г – гіалінова мембрана
Fig. 6. Damaged alveolar septums, partially replaced by collagen fibers and hyaline membranes. Serous fluid and various cells with a predominance of macrophages in the alveolar space of a patient with pandemic influenza: CP – serous fluid, KB – collagen fibers, Г – hyaline membrane

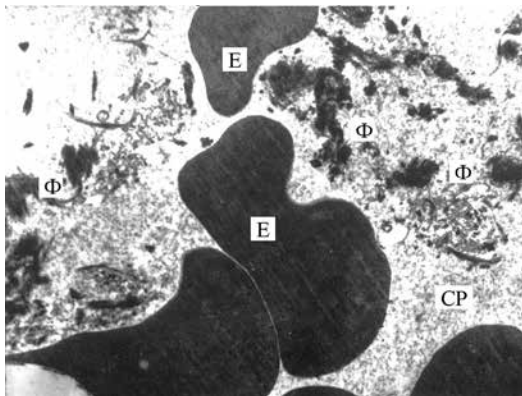


Рис. 7. Серозна рідина, еритроцити та фібрин в альвеолі хворої на пандемічний грип: Ф – фібрин. x 12 тис.
Fig. 7. Serous fluid, erythrocytes and fibrin in the patient's alveolus for pandemic flu: Ф – fibrin. x 12 thousand

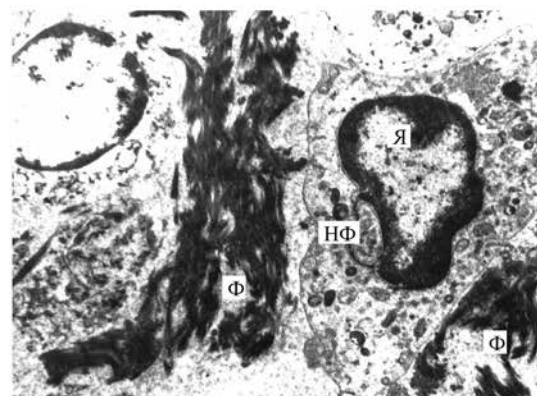


Рис. 8. Нейтрофільний лейкоцит та фібрин в альвеолі хворої на пандемічний грип: НФ – нейтрофільний лейкоцит, x 12 тис.
Fig. 8. Neutrophil leukocyte and fibrin in alveoli for pandemic influenza: НФ – neutrophilic leukocyte, x 12 thousand

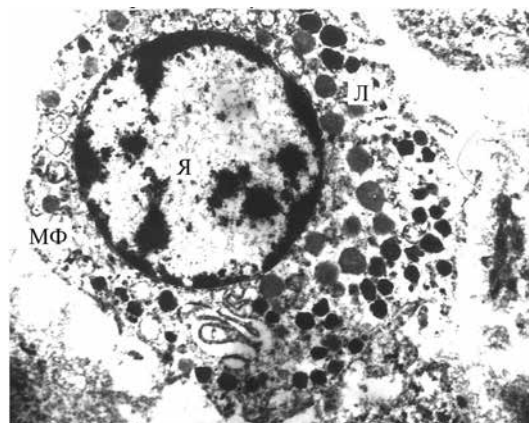


Рис. 9. Макрофаг з численними лізосомами у цитоплазмі в альвеолі хворої на пандемічний грип. x 8 тис.
Fig. 9. Macrophage with numerous lysosomes in the cytoplasm in the alveolus of a patient with pandemic flu. x 8 thousand

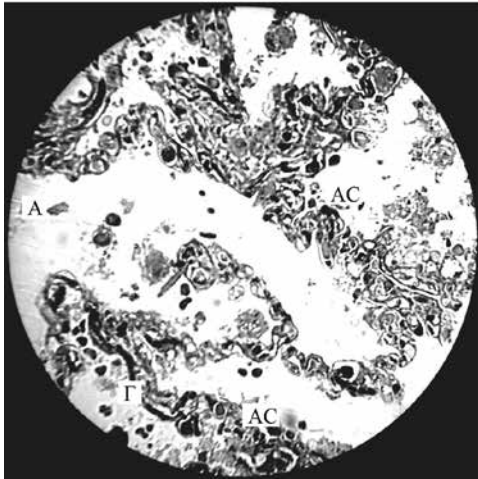


Рис. 10. Зближення пошкоджених альвеолярних стінок хворого на пандемічний грип
Fig. 10. Convergence of the damaged alveolar walls of a patient with pandemic flu

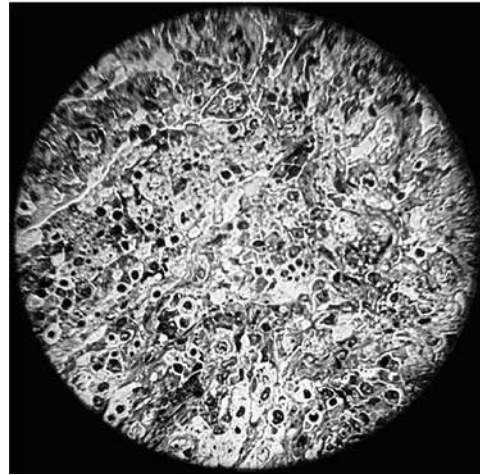


Рис. 11. Поле з компонентів альвеолярних перетинок хворого на пандемічний грип
Fig. 11. Field of components of alveolar septums of a patient with pandemic influenza

Електронномікроскопічно у таких ділянках виявляються капілярні судини, пневмоцити I та II порядку, окремі нейтрофільні лейкоцити (рис. 12–14). Поява останніх може свідчити про початок процесів запалення, результатом чого стає деградація клітинного матеріалу. Це, у свою чергу, залучає до процесів запалення макрофаги, які оточують подібні ділянки та беруть участь у фагоцитозі зруйнованого матеріалу (рис. 15).

Capillary vessels, type I and II pneumocytes, and individual neutrophilic leukocytes are detected electron microscopically in these areas (Figs. 12–14). The emergence of the latter may indicate the beginning of inflammatory processes, the result of which is the degradation of cellular material. This, in turn, involves macrophages, which surround such areas and participate in phagocytosis of destroyed material, in the inflammatory process (Fig. 15).

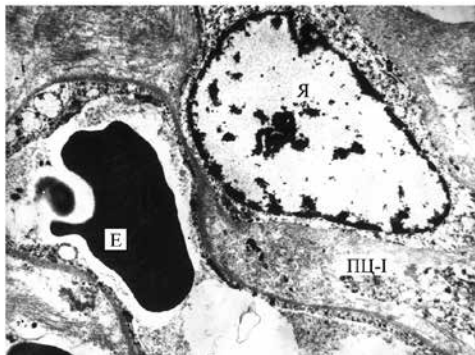


Рис. 12. Капілярна судина та пневмоцит I типу в полі з альвеолярних перетинок хворого на пандемічний грип. x 8 тис.
Fig. 12. Capillary vessel and type I pneumocyte in the field of alveolar septums of a patient with pandemic influenza. x 8 thousand

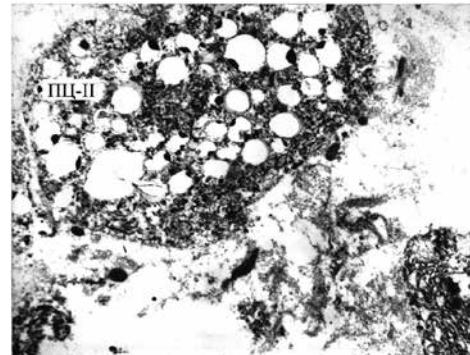


Рис. 13. Пневмоцит II типу у полі з альвеолярних перетинок хворого на пандемічний грип. x 12 тис.
Fig. 13. Type II pneumocyte in the field of alveolar septums of a patient with pandemic influenza. x 12 thousand

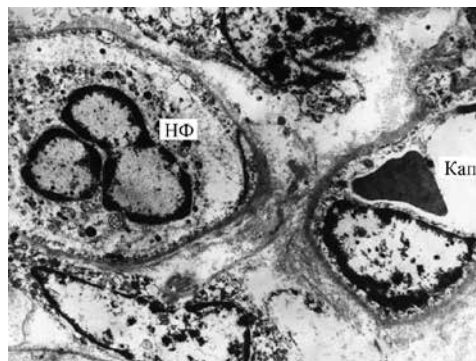


Рис. 14. Капілярна судина та нейтрофільний лейкоцит у полі з альвеолярних перетинок хворого на пандемічний грип. x 8 тис.
Fig. 14. A capillary vessel and a neutrophilic leukocyte in the field of alveolar septums of a patient with pandemic influenza. x 8 thousand

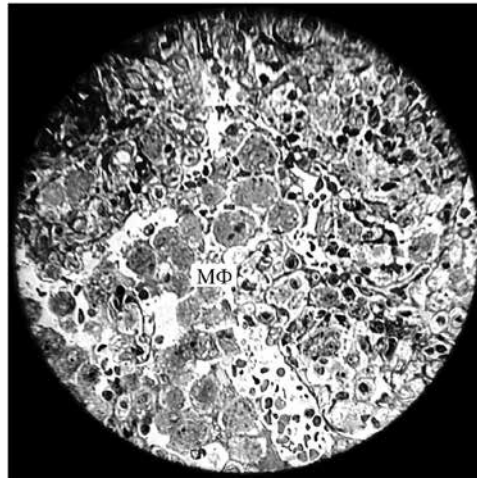


Рис. 15. Численні макрофаги, що оточують ділянку з елементами альвеолярних перетинок хворого на пандемічний грип
Fig. 15. Numerous macrophages surrounding the area with elements of the alveolar septums of a patient with pandemic flu

Наступним етапом запалення є фіброз, на що вказує поява тонких колагенових та еластичних волокон, полів фіброзної тканини (рис. 16, 17) та ділянок грубої сполучної тканини, у яких зрідка виявляється інфільтрація нейтрофільними лейкоцитами (рис. 18).

The next stage of inflammation is fibrosis, which is indicated by the emergence of thin collagen and elastic fibers, fields of fibrous tissue (Fig. 16, 17) and areas of rough connective tissue, in which infiltration by neutrophilic leukocytes is occasionally detected (Fig. 18).

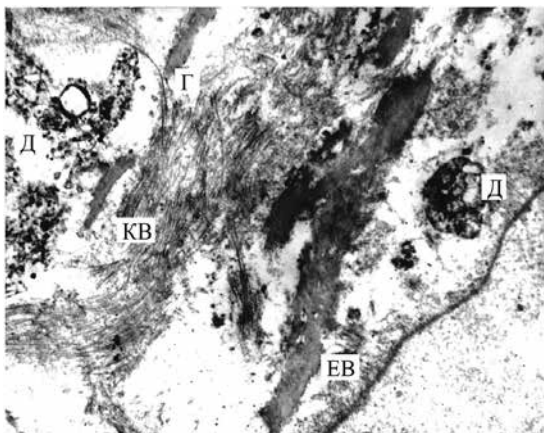


Рис. 16. Колагенові та еластичні волокна серед клітинного детриту хворої на пандемічний грип: Д – клітинний детрит. x12 тис.
Fig. 16. Collagen and elastic fibers among the cellular detritus of a patient with pandemic flu: Д – cellular detritus. x 12 thousand

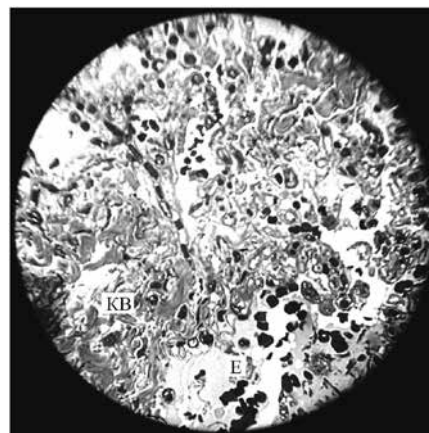


Рис. 17. Колагенові волокна, які заміщують зруйнований ГАБ хворої на пандемічний грип
Fig. 17. Collagen fibers that replace the destroyed GAB of a patient with pandemic flu

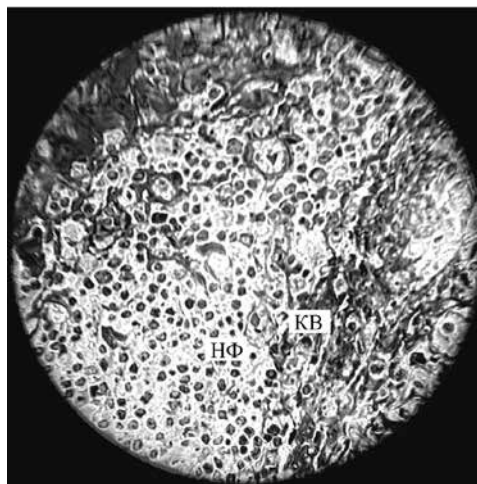


Рис. 18. Інфільтрація нейтрофільними лейкоцитами ділянки з елементами альвеолярних перетинок хворого на пандемічний грип
Fig. 18. Infiltration by neutrophilic leukocytes of the area with elements of the alveolar septums of a patient with pandemic flu

Таким чином, проведене дослідження показало, що при пандемічному грипі характерним є ураження альвеолярних перетинок легень з формуванням гіалінових мембран, заповнення альвеол серозною рідиною, у якій розташовуються клітини пошкодженої альвеолярної стінки, еритроцити, нейтрофільні лейкоцити, макрофаги та згустки фібрину. Іноді альвеолярні перетинки можуть зберігати свої компоненти, а іноді відбувається заміщення колагеновими волокнами та гіаліновими мембранами. Спостерігається також зближення альвеолярних перетинок і утворення з них великих ділянок. У відповідь на ураження розвиваються процеси запалення, на що вказує наявність груп лейкоцитів та тканинних макрофагів у цих ділянках. Слід відзначити, що у досліджених випадках пандемічного грипу активну роль у запаленні грають макрофаги. Вони накопичуються в альвеолах та патрулюють поля пошкоджених альвеолярних перетинок, відокремлюючи їх від оточуючої тканини, внаслідок чого запалення набуває грануломатозної форми. Наступна фібротизація свідчить про заміщення зруйнованої тканини легень.

Перше, що звертає на себе увагу при вивченні гематоальвеолярного бар'єру хворих на COVID-19, це стан судин у легенях. У 7-ми хворих з 8-ми спостерігається накопичення еритроцитів у судинах та тромбоз судин різного калібру, іноді з аглютинацією еритроцитів, а ще в одному виявляється тільки наявність тромбів у капілярах альвеолярних перетинок (рис. 19, 20). Подібне явище не відзначається в жодному із трьох випадків пандемічного грипу. Статистично було доведено, що частість тромбозу судин у хворих на COVID-19 достовірно вища, ніж у пацієнтів з пандемічним грипом ($P = 0,024$).

Thus, the conducted study showed that the characteristic features of pandemic flu were the damage to the alveolar septa of the lungs with the formation of hyaline membranes and the filling of the alveoli with serous fluid, in which the cells of the damaged alveolar wall, erythrocytes, neutrophilic leukocytes, macrophages and fibrin clots were located. Sometimes the alveolar walls can retain their components, and sometimes they are replaced by collagen fibers and hyaline membranes. Convergence of alveolar septa and the formation of large areas from them is also observed. Inflammatory processes develop in response to damage, as indicated by the presence of groups of leukocytes and tissue macrophages in these areas. It should be noted that in the studied cases of pandemic flu, macrophages play an active role in inflammation. They accumulate in the alveoli and patrol the fields of damaged alveolar septa, separating them from the surrounding tissue, as a result of which the inflammation acquires a granulomatous form. The subsequent fibrotization indicates the replacement of the destroyed lung tissue.

The first thing that draws attention when studying the hematoalveolar barrier of patients with COVID-19 is the state of the vessels in the lungs. In 7 out of 8 patients, the accumulation of erythrocytes in vessels and thrombosis of vessels of various calibers, sometimes with agglutination of erythrocytes, were observed (Fig. 19). In one patient, only the presence of blood clots in the capillaries of the alveolar septa was detected (Fig. 20). A similar phenomenon was not observed in any of 3 cases of pandemic flu. It was statistically proven that the frequency of vascular thrombosis in patients with COVID-19 was significantly higher than in patients with pandemic flu ($P = 0.024$).

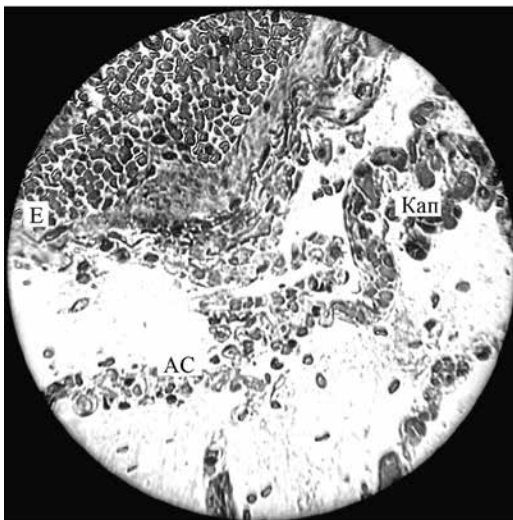


Рис. 19. Безліч еритроцитів та їх сгустків у великій судині, тромбоз капілярів та руйнування альвеолярних перетинок хворої на COVID-19

Fig. 19. Many erythrocytes and their sludges in a large vessel, capillary thrombosis and destruction of the alveolar septums of a patient with COVID-19

Особливо демонстративною є наявність капілярів, які щільно заповнені еритроцитами та мають вигляд «кров'яних ковбасок». У двох хворих виявлено великі крововиливи в альвеолярний простір та оточуючу тканину (рис. 21). Очевидно, масивний тромбоз

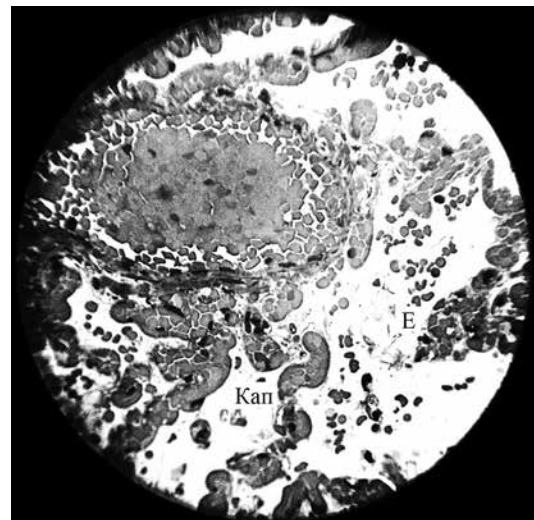


Рис. 20. Тромбоз та аглютинація еритроцитів у великій судині та капілярах альвеолярних перетинок, які загублюють епітеліальний покрив, хворої на COVID-19

Fig. 20. Thrombosis and agglutination of erythrocytes in a large vessel and capillaries of alveolar septums, which destroy the epithelial cover, in a patient with COVID-19

The presence of capillaries that are densely filled with erythrocytes and have the appearance of «blood sausages» is especially demonstrative. Two patients had large hemorrhages in the alveolar space and the surrounding tissue (Fig. 21). Obviously, massive throm-

судин викликає порушення кровообігу в легенях, що, можливо, і стає причиною смерті.

basis of blood vessels causes a violation of blood circulation in the lungs, which may be the cause of death.

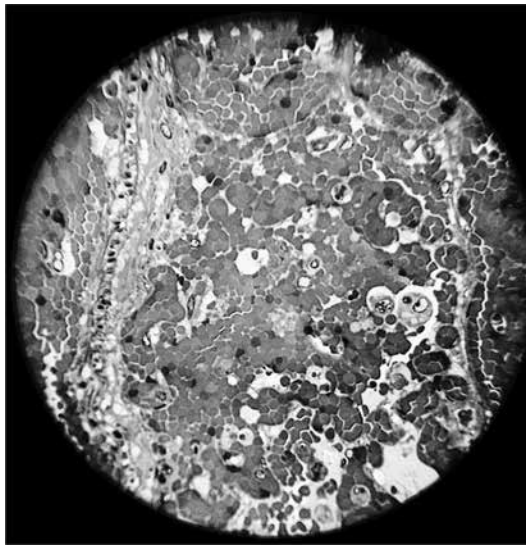


Рис. 21. Крововилив та аглютинація еритроцитів в альвеолярному просторі хворої на COVID-19
Fig. 21. Hemorrhage and agglutination of erythrocytes in the alveolar space of a patient with COVID-19

Причиною подібного явища вважають розвиток при COVID-19 так званого «цитокінового шторму», описаного у численних дослідженнях [23–25]. Відомо, що вивільнення цитокінів з уражених тканин через активацію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи вмикає системну інфламаторну відповідь (системну неспецифічну захисну реакцію гострої фази (РГФ)) [26]. Клінічні аналізи підтверджують наявність цієї реакції COVID-19, на що вказує підвищення концентрації в крові цитокінів, протеїнів гострої фази, таких як С-реактивний білок та фібриноген [26–28]. Однією зі складових РГФ є підвищення згортання крові, про що свідчить зростання таких показників, як D-димер, продукт деградації фібриногену, та різних біомаркерів коагуляції [23].

Іншою характерною рисою дії вірусу COVID-19, як і при пандемічному грипі, є руйнування альвеолярних перетинок та накопичення серозної рідини в альвеолярному просторі (рис. 19). При цьому пошкодження ГАБ дещо інакше, ніж при пандемічному грипі. Іноді альвеолярні стінки розпадаються на окремі елементи з руйнуванням як епітелію, так і ендотелію, а безліч клітинних компонентів зруйнованих альвеолярних стінок опиняються в альвеолах (рис. 22). Частіш за все пневмоцити повністю загублюються, а альвеолярні стінки без епітеліального покриву заміщуються колагеновими або гіаліновими волокнами, до яких кріпляться денудовані капілярні судини з еритроцитарними тромбами (рис. 23), тоді як при грипі А альвеолярний епітелій частково збережений. Це може бути пов'язано з механізмом проникнення вірусу SARS-CoV-2 до альвеолярних клітин, оскільки мішенню для нього є рецептори АПФ-2 на пневмоцитах. Тільки в окремих випадках виявляються одиничні відносно збережені альвеолярні стінки (рис. 24).

У досліджених легенях спостерігаються процеси фіброзу, причому він значно виразніший у найбільш постраждалих ділянках ГАБ. Так, в одному випадку руйнування альвеолярних перетинок супроводжу-

The cause of this phenomenon is considered to be the development of the so-called «cytokine storm» in COVID-19 described in numerous studies [23–25]. It is known that the release of cytokines from the affected tissues stimulates a systemic inflammatory response (the systemic nonspecific protective acute phase reaction (APR)) due to the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system [26]. Clinical tests confirm the APR presence in COVID-19, as indicated by an increase of acute phase proteins, such as C-reactive protein and fibrinogen, and cytokines concentration [26–28]. One of the components of this reaction is an increase in blood coagulation. Increased blood coagulation is indicated by an increase in such parameters as D-dimer, a product of fibrinogen degradation, and various biomarkers of coagulation [23].

Another characteristic feature of the effect of the COVID-19 virus, as in pandemic flu, is the destruction of alveolar septa and the accumulation of serous fluid in the alveolar space (Fig. 19). At the same time, the damage to the GAB is somewhat different than in pandemic flu. Sometimes the alveolar walls disintegrate into separate elements with the destruction of both the epithelium and the endothelium, and many cellular components of the destroyed alveolar walls end up in the alveoli (Fig. 22). Most often, pneumocytes are completely lost, and alveolar walls without an epithelial cover are replaced by collagen fibers or hyaline membranes, to which denuded capillary vessels with erythrocyte thrombi are attached, while in influenza A, the alveolar epithelium is partially preserved (Fig. 23). This may be related to the mechanism of penetration of the SARS-CoV-2 virus into alveolar cells, since its target is ACE-2 receptors on pneumocytes. Single alveolar walls are preserved in few cases only (Fig. 24).

Fibrosis processes are observed in the examined lungs, and it is much more pronounced in the most affected areas of the GAB. Thus, in one case, the destruction of the alveolar septa is even accompanied

ється навіть появою в альвеолах безструктурних сполучнотканинних мас (рис. 22).

by the emergence of structureless connective tissue masses in the alveoli (Fig. 22).

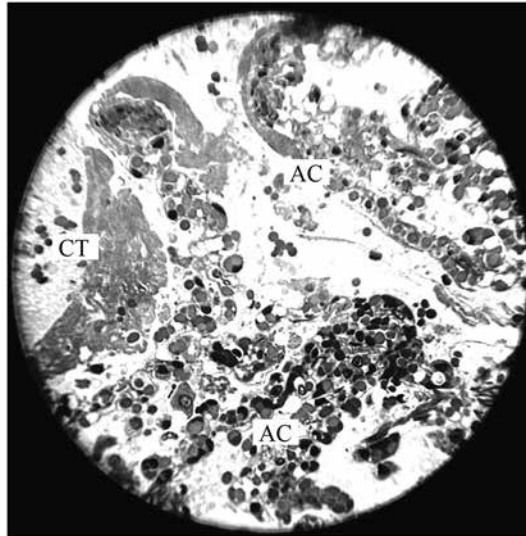


Рис. 22. Зруйновані альвеолярні стінки легені та безструктурні сполучнотканинні маси в альвеолі хворого на COVID-19
Fig. 22. Destroyed alveolar walls of the lung and structureless connective tissue masses in the alveoli of a patient with COVID-19

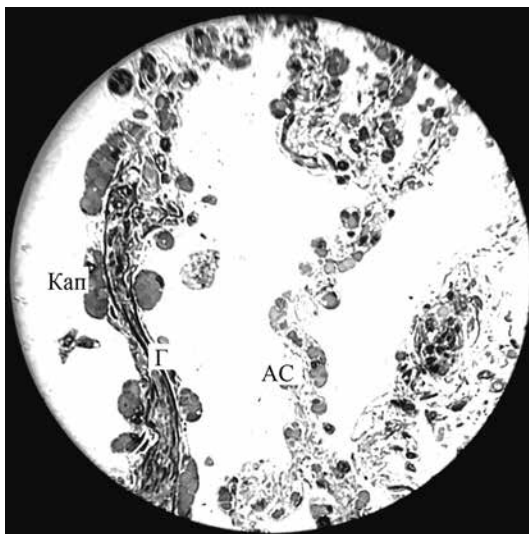


Рис. 23. Альвеолярна перетинка з повною відсутністю пневмоцитів у хворої на COVID-19. Капілярні судини у вигляді «кров'яних ковбасок», приєднані до гіалінових мембран. Поряд зруйновані альвеолярні перетинки
Fig. 23. Alveolar septum with a complete absence of pneumocytes of a patient with COVID-19. Capillary vessels in the form of «blood sausages» attached to hyaline membranes. Nearby are destroyed alveolar membranes

Слід також зазначити, що процеси тромбозу та руйнування альвеолярних перетинок у групі померлих від COVID-19, були одними з виразніших уражень серед інших хворих. Так, характерним для них є аглютинація еритроцитів у судинах, накопичення еритроцитів у альвеолярному просторі та повне руйнування альвеолярних перетинок, від яких залишаються лише капіляри, заповнені затиснутими в них еритроцитами (рис. 20). Крім того у досліджених випадках не виявляються характерні для дифузного альвеолярного пошкодження гіалінові мембрани, можливо, внаслідок повного руйнування альвеолярних перети-

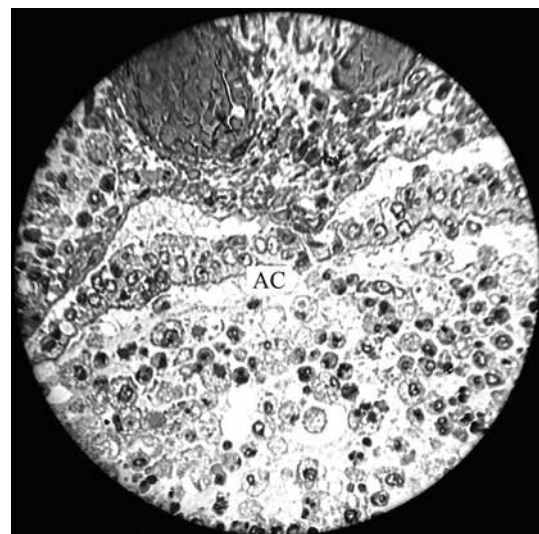


Рис. 24. Альвеолярна перетинка, яка зберігає пневмоцити у своєму складі та альвеола, заповнена різними клітинами, у хворого на COVID-19. У сполучній тканині дві судини з еритроцитарними тромбами
Fig. 24. The alveolar wall, which preserves pneumocytes in its composition, and the alveolus, filled with various cells, of a patient with COVID-19. In the connective tissue, there are 2 vessels with erythrocyte thrombi

It should also be mentioned that the processes of thrombosis and destruction of alveolar walls in the group of those who died from COVID-19 were one of the most pronounced lesions among other patients. Thus, they are characterized by agglutination of erythrocytes in vessels, accumulation of erythrocytes in the alveolar space and complete destruction of alveolar septa, leaving only capillaries filled with erythrocytes trapped in them (Fig. 20). In addition, the hyaline membranes, which are characteristic of diffuse alveolar damage, are not found in the studied cases, possibly due to the complete destruction of the alveolar walls

нок з інтерстицієм включно, компоненти якого беруть участь в утворенні цих структур.

Проведені дослідження показали, що фатальні наслідки COVID-19 пов'язані з двома головними механізмами ураження, один з яких полягає у руйнівній дії вірусу на епітеліальні та ендотеліальні клітини-носії його специфічних мішеней (АПФ-2). Завдяки цьому відбувається реплікація вірусу та загибель клітини-хазяїна. Іншим механізмом є розвиток системної реакції дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, що власно і призводить до мультиорганного ураження та смерті.

Реконструкція обставин, які передували смерті від COVID-19, дозволяє зробити висновки, стосовно заходів, які потрібно проводити після встановлення діагнозу на вірус SARS-CoV-2. Важливішим при цьому є діагностика тяжкості захворювання, для чого придатними є як радіологічні дослідження, так і комплекс лабораторних методів, зокрема визначення рівня цитокінів, реактантів гострої фази, D-димеру. Терапевтичні заходи повинні бути спрямовані на знищення вірусу, блокаду мішеней його доступу до клітин-хазяїв та переривання процесу реплікації вірусу, пригнічування прозапальних цитокінів, розриву ланцюга реакції уродженого імунітету, застосування антикоагуляційних препаратів тощо.

including the interstitium, the components of which participate in the formation of these structures.

The conducted studies showed that the fatal consequences of COVID-19 were associated with two main mechanisms of damage, one of which was the destructive effect of the virus on the epithelial and endothelial cells that carried its specific targets (ACE-2). Due to this, the replication of the virus and the death of the host cell occurred. Another mechanism was the development of a systemic reaction of disseminated intravascular coagulation, which itself led to multiorgan damage and death. The reconstruction of the circumstances that preceded the death from COVID-19 allows us to draw a number of conclusions regarding the measures that should be taken after establishing a diagnosis of the SARS-CoV-2 virus. The diagnosis of the severity of the disease is more important. Both radiological studies and a set of laboratory methods, including determination of the level of cytokines, acute phase reactants, and D-dimer can be used to establish a diagnosis. Therapeutic measures should be aimed at destroying the virus, blocking the targets of its access to host cells and interrupting the process of viral replication, suppressing pro-inflammatory cytokines, breaking the chain of innate immunity reactions, using anticoagulant drugs, etc.

ВИСНОВКИ

Проведені дослідження показали, що у хворих на пандемічний грип А, спостерігається виражене ураження альвеолярного відділу легень з високим рівнем нейтрофільної та макрофагальної інвазії.

Механізми патогенезу COVID-19 полягають, по-перше, у безпосередній руйнівній дії вірусу на епітеліальні клітини гематоальвеолярного бар'єру і, по-друге, у стимуляції системної реакції внутрішньосудинного згортання крові.

Показано, що для онкологічних хворих, в анамнезі яких було проведення хіміотерапії, процеси тромбозу та руйнування альвеолярних перетинків при COVID-19 були виразнішими, ніж у інших хворих.

Одержані результати свідчать, що фатальні наслідки COVID-19, очевидно, можна попередити, якщо своєчасно застосовувати терапевтичні заходи, спрямовані на знищення вірусу, блокування мішеней для його проникнення до клітин, застосування інгібіторів цитокінів, розриву ланцюга внутрішньосудинного згортання крові за допомогою антикоагулянтів тощо, керуючись при цьому результатами лабораторних аналізів для діагностики тяжкості інфекції.

CONCLUSIONS

The conducted studies showed that patients with pandemic influenza A had a pronounced lesion of the alveolar part of the lungs with a high level of neutrophilic and macrophage invasion.

The mechanisms of the pathogenesis of COVID-19 are the direct destructive effect of the virus on the epithelial cells of the hematoalveolar barrier, which obviously leads to the release of inflammatory cytokines that stimulate the systemic reaction of intravascular coagulation.

It has been established that for oncology patients with a history of chemotherapy, the processes of thrombosis and destruction of alveolar walls during COVID-19 were one of the most pronounced lesions among the patients.

The obtained results suggest that the fatal consequences of COVID-19 can obviously be prevented if therapeutic measures aimed at destroying the virus, blocking the targets for its penetration into cells, breaking the chain of intravascular blood coagulation with the use of corticosteroids, anticoagulants, cytokine inhibitors, etc. are taken immediately after receiving a positive diagnosis for COVID-19 and carrying out a set of laboratory tests to assess the severity of the disease.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Roychoudhury S., Das A., Sengupta P., Dutta S., Roychoudhury S., Kolesarova A., Hleba L., Massanyi P., Slama P. Viral pandemics of XXI century. *Journal of microbiology, biotechnology and food sciences*. 2021; Vol. 10(4). P. 711–716. DOI: <https://doi.org/10.15414/jmbfs.2021.10.4.711-716>
2. Butola L.K., Ambad R., Kute P.K. The pandemic of XXI century – COVID-19. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*. 2020. Vol. 9(39). P. 2913–2918. DOI: <https://doi.org/10.14260/jemds/2020/637>
3. Luo J., Zhang Z., Zhao S., Gao R. A Comparison of Etiology, Pathogenesis, Vaccinal and Antiviral Drug Development between Influenza and COVID-19. *International journal of molecular sciences*. 2023. № 24(7). 6369 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24076369>

REFERENCES

1. Roychoudhury S., Das A., Sengupta P., Dutta S., Roychoudhury S., Kolesarova A., Hleba L., Massanyi P., Slama P. Viral pandemics of XXI century. *Journal of microbiology, biotechnology and food sciences*. 2021;10(4):711–6. DOI: <https://doi.org/10.15414/jmbfs.2021.10.4.711-716>
2. Butola LK, Ambad R, Kute PK. The pandemic of XXI century – COVID-19. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*. 2020;9(39):2913–8. DOI: <https://doi.org/10.14260/jemds/2020/637>
3. Luo J, Zhang Z, Zhao S, Gao R. A Comparison of Etiology, Pathogenesis, Vaccinal and Antiviral Drug Development between Influenza and COVID-19. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(7):6369. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24076369>

4. Jiang C., Yao X., Zhao Y., Wu J., Huang P., Pan C., Liu S., Pan C. Comparative review of respiratory diseases caused by coronaviruses and influenza A viruses during epidemic season. *Microbes and Infection*. 2020;22(6–7):236–244. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.005>
5. Nakajima N., Sato Y., Katano H., Hasegawa H., Kumazaka T., Hata S. et al. Histopathological and immunohistochemical findings of 20 autopsy cases with 2009 H1N1 virus infection. *Modern Pathology*. 2012;25:1–13. DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.1>
6. Takano A.M. Pulmonary pathology of infection by SARS-CoV-2, what we have learnt through post-mortem studies and pathophysiological considerations. *Proceedings of Singapore Healthcare*. 2021;30(2):152–158. DOI: <https://doi.org/10.1177/2010105820960495>
7. Huang W.J., Tang X.X. Virus infection induced pulmonary fibrosis. *Journal of Translational Medicine*. 2021;19:496. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03159-9>
8. Kamp J.C., Neubert L., Ackermann M., Stark H., Werlein C., Fuge J. et al. Time-Dependent Molecular Motifs of Pulmonary Fibrogenesis in COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23:1583. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23031583>
9. Кіндратів Е.О., Васильк В.М., Мацькевич В.М., Костюк В.М., Семченко В.А., Воронич В.О. Ретроспективний аналіз летальних випадків коронавірусної хвороби. *Фізіологічний журнал*. 2021. Т. 67, № 4. С. 76–85.
10. Polidoro R.B., Hagan R.S., de Santis Santiago R., Schmidt N.W. Overview: Systemic Inflammatory Response Derived From Lung Injury Caused by SARS-CoV-2 Infection Explains Severe Outcomes in COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:1626. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01626>
11. Wichmann D., Sperhake J.-P., Lütgehetmann M. et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Annals of Internal Medicine*. 2020;173(4):268–277. DOI: <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
12. Zhou X., Cheng X., Luo L., Zhu Y., Lin W., Ming Z., Chen W., Hu Y. Incidence and impact of disseminated intravascular coagulation in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research*. 2021;201:23–29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.02.010>
13. Малий В.П., Асоян І.М., Сай І.В., Андрусевич І.В. Патогенез коронавірусної інфекції COVID-19. *Інфекційні хвороби*. 2020;3(101):С. 73–83. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.3.11555>
14. Ackermann M., Verleden S. E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F. PulmonaryVascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19. *The New England Journal of Medicine*. 2020;383(2):P. 120–128. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
15. Xu S., Ilyas I., Weng J. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2023;44:695–709. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41401-022-00998-0>
16. Jonigk D., Werlein C., Acker T., Aepfelbacher M., Amann K. U., Baretton G., Barth P., Bohle R. M. et al. Organ manifestations of COVID 19: what have we learned so far (not only) from autopsies? *Virchows Archiv*. 2022;481:139–159. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00428-022-03319-2>
17. Mauad T., Hajjar L.A., Callegari G.D., da Silva L.F.F., Schout D., Galas F.R.B.G., Alves V.A.F., Malheiros D.M.A.C. et al. Lung Pathology in Fatal Novel Human Influenza A (H1N1) Infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;181:72–79. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.200909-1420OC>
18. Eslamifard Z., Behzadifard M., Soleimani M., Behzadifard S. Coagulation abnormalities in SARS-CoV-2 infection: overexpression tissue factor. *Thrombosis Journal*. 2020;18:38. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12959-020-00250-x>
19. Choreño-Parra J.A., Jiménez-Álvarez L.A., Cruz-Lagunas A. et al. Clinical and Immunological Factors That Distinguish COVID-19 From Pandemic Influenza A(H1N1). *Frontiers in Immunology*. 2021;12:593595. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.593595>
20. Azevedo M.L.V., Zanchettin A.C., Vaz de Paula C.B., Motta Júnior J.D.S., Malaquias M.A.S., Raboni S.M. Lung Neutrophilic Recruitment and IL-8/IL-17A Tissue Expression in COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:656350. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.656350>
21. Borgonovo F., Lovaglio P.G., Mariani C., Berta P., Cossu M.V., Rizzardini V., Vittadini G., Capetti A.F. Analysis and clinical determinants of post-COVID-19 syndrome in the Lombardy region: evidence from a longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2024;14:e075185. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-075185>
22. Harris J.R., Richwood D., Hames B.D. Electron microscopy in biology in the practical approach series. New York, US: Oxford University Press. 1991; 308 p.
23. Ikwaki N., Rao K.-S., Archibold A.D., Iwasaki M., Senthilkumar R., Preethy S., Katoh S., Abraham S.J.K. Coagulopathy associated with COVID-19 – Perspectives & Preventive strategies using a biological response modifier Glucan. *Thrombosis Journal*. 2020;18:27. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12959-020-00239-6>
4. Jiang C, Yao X, Zhao Y, Wu J, Huang P, Pan C, Liu S, Pan C. Comparative review of respiratory diseases caused by coronaviruses and influenza A viruses during epidemic season. *Microbes and Infection*. 2020;22(6–7):236–44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.005>
5. Nakajima N, Sato Y, Katano H, Hasegawa H, Kumazaka T, Hata S et al. Histopathological and immunohistochemical findings of 20 autopsy cases with 2009 H1N1 virus infection. *Modern Pathology*. 2012;25:1–13. DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.1>
6. Takano AM. Pulmonary pathology of infection by SARS-CoV-2, what we have learnt through post-mortem studies and pathophysiological considerations. *Proceedings of Singapore Healthcare*. 2021;30(2):152–8. DOI: <https://doi.org/10.1177/2010105820960495>
7. Huang AWJ, Tang XX. Virus infection induced pulmonary fibrosis. *Journal of Translational Medicine*. 2021;19:496. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03159-9>
8. Kamp JC, Neubert L, Ackermann M, Stark H, Werlein C, Fuge J et al. Time-Dependent Molecular Motifs of Pulmonary Fibrogenesis in COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23:1583. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23031583>
9. Kindrativ EO, Vasylyk VM, Matskevych VM, Kostyuk VM, Semchenko VA, Voronych VO. Retrospective analysis of coronavirus disease lethal cases. *Physiological journal*. 2021;67(4):76–85. (In Ukrainian).
10. Polidoro RB, Hagan RS, de Santis Santiago R, Schmidt NW. Overview: Systemic Inflammatory Response Derived From Lung Injury Caused by SARS-CoV-2 Infection Explains Severe Outcomes in COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:1626. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01626>
11. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Annals of Internal Medicine*. 2020;15. DOI: <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
12. Zhou X, Cheng X, Luo L, Zhu Y, Lin W, Ming Z, Chen W, Hu Y. Incidence and impact of disseminated intravascular coagulation in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research*. 2021;201:23–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.02.010>
13. Maly VP, Asoyan IM, Sai IV, Andrusovych IV. Pathogenesis of coronavirus infection COVID-19. *Infectious diseases*. 2020;3(101):73–83. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.3.11555>
14. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F. PulmonaryVascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19. *The New England Journal of Medicine*. 2020;383(2):120–8. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
15. Xu S, Ilyas I, Weng J. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2023;44:695–709. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41401-022-00998-0>
16. Jonigk D, Werlein C, Acker T, Aepfelbacher M, Amann KU, Baretton G, Barth P, Bohle RM et al. Organ manifestations of COVID 19: what have we learned so far (not only) from autopsies? *Virchows Archiv*. 2022;481:139–59. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00428-022-03319-2>
17. Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD, da Silva LFF, Schout D, Galas FRBG, Alves VAF, Malheiros DMAC et al. Lung Pathology in Fatal Novel Human Influenza A (H1N1) Infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;181:72–9. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.200909-1420OC>
18. Eslamifard Z, Behzadifard M, Soleimani M, Behzadifard S. Coagulation abnormalities in SARS-CoV-2 infection: overexpression tissue factor. *Thrombosis Journal*. 2020;18:38. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12959-020-00250-x>
19. Choreño-Parra JA, Jiménez-Álvarez LA, Cruz-Lagunas A et al. Clinical and Immunological Factors That Distinguish COVID-19 From Pandemic Influenza A(H1N1). *Frontiers in Immunology*. 2021;12:593595. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.593595>
20. Azevedo MLV, Zanchettin AC, Vaz de Paula CB, Motta Júnio JDS, Malaquias MAS, Raboni SM. Lung Neutrophilic Recruitment and IL-8/IL-17A Tissue Expression in COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:656350. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.656350>
21. Borgonovo F, Lovaglio PG, Mariani C, Berta P, Cossu MV, Rizzardini V, Vittadini G, Capetti A. F. Analysis and clinical determinants of post-COVID-19 syndrome in the Lombardy region: evidence from a longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2024;14:e075185. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-075185>
22. Harris JR, Richwood D, Hames BD. Electron microscopy in biology in the practical approach series. New York, US: Oxford University Press. 1991;308.
23. Ikwaki N, Rao K-S, Archibold AD, Iwasaki M, Senthilkumar R, Preethy S, Katoh S, Abraham SJK. Coagulopathy associated with COVID-19 – Perspectives & Preventive strategies using a biological response modifier Glucan. *Thrombosis Journal*. 2020;18:27. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12959-020-00239-6>

24. Yang L., Xie X., Tu Z., Fu J., Xu D., Zhou Y. The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021. № 6. 255 p. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00679-0>
25. Ahmad F., Kannan M., Ansari A.W. Role of SARS-CoV-2-induced cytokines and growth factors in coagulopathy and thromboembolism. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 2022. № 63 P. 58–68.
26. Mantovani A., Garlanda C. Humoral Innate Immunity and Acute-Phase Proteins. *The New England Journal of Medicine*. 2023. № 388. P. 439–452. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2206346>
27. Ramadori G.P. SARS-CoV-2-Infection (COVID-19): Clinical Course, Viral Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and Cause(s) of Death. *Medical Sciences (Basel, Switzerland)*. 2022. № 10(4). DOI: <https://doi.org/10.3390/medsci10040058>
28. Cut T.G., Ciocan V., Novacescu D., Voicu A., Marinescu A.R., Lazureanu V.E., Muresan C.O., Enache A., Dumache R. Autopsy Findings and Inflammatory Markers in SARS-CoV-2: A Single-Center Experience. *International Journal of General Medicine*. 2022. № 15. P. 8743–8753.
24. Yang L., Xie X., Tu1 Z, Fu J, Xu D, Zhou Y. The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021;6:255. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00679-0>
25. Ahmad F, Kannan M, Ansari AW. Role of SARS-CoV-2-induced cytokines and growth factors in coagulopathy and thromboembolism. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 2022;63:58–68.
26. Mantovani A, Garlanda C. Humoral Innate Immunity and Acute-Phase Proteins. *The New England Journal of Medicine*. 2023; 388:439–52. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2206346>
27. Ramadori GP. SARS-CoV-2-Infection (COVID-19): Clinical Course, Viral Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and Cause(s) of Death. *Medical Sciences (Basel, Switzerland)*. 2022;10(4):58. DOI: <https://doi.org/10.3390/medsci10040058>
28. Cut TG, Ciocan V, Novacescu D, Voicu A, Marinescu AR, Lazureanu VE, Muresan CO, Enache A, Dumache R. Autopsy Findings and Inflammatory Markers in SARS-CoV-2: A Single-Center Experience. *International Journal of General Medicine*. 2022;5:8743–53.

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Подальше вивчення дії вірусів SARS-CoV-2 та A(H1N1) pdm09 шляхом дослідження ультраструктури гематоальвеолярного відділу легень онкологічних хворих, що дозволить встановити механізми ураження та розробити заходи запобігання розвитку фатальних наслідків.

Further research on the effect of SARS-CoV-2 and A(H1N1) pdm09 viruses by studying the ultrastructure of the hematoalveolar barrier of oncological patients is important. It will allow mechanisms of lesion to be established and the measures of prevention of development of fatal consequences to be developed.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів.

The authors of the manuscript consciously certify the absence of actual or potential conflicts of interest.

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Financed by the state budget of Ukraine

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Лукашова Ольга Петрівна – кандидат біологічних наук, провідний науковий співробітник лабораторії радіаційної онкології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: olga.petrovna.Lukashova@gmail.com
моб.: +38 (050) 780-63-90

Lukashova Olha Petrivna – Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of Radiation Oncology of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: olga.petrovna.Lukashova@gmail.com
tel.: +38 (050) 780-63-90

Внесок автора: проведення морфологічного та електронномікроскопічного дослідження, аналіз результатів, написання статті.

Author's contribution: conducting morphological and electron microscopic research, analyzing results, writing the article.

Граділь Григорій Іванович – кандидат медичних наук, доцент кафедри інфекційних хвороб та фізіотерапії Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: gradilgrigory@gmail.com
моб. +38 (066) 550-56-92

Hradil Hrygorii Ivanovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Phthisiology of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: gradilgrigory@gmail.com
tel.: +38 (066) 550-56-92

Внесок автора: аналіз даних історій хвороби пацієнтів, набір матеріалу для морфологічних досліджень.

Author's contribution: data analysis of patients' case histories, collection of material for morphological studies.

Старенький Віктор Петрович – доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник групи променевої терапії відділу радіології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024; завідувач кафедри радіології та радіаційної медицини Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: starenkiy.victor@gmail.com
моб.: +38 (067) 578-21-47

Внесок автора: загальне керівництво проведенням дослідження, розробка концепції дослідження.

Насонова Алла Миколаївна – кандидат медичних наук, лікар-онколог, завідувачка відділення клінічної онкології та гематології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: nasonaln@gmail.com
моб.: +38 (095) 042-52-19

Внесок автора: підбір пацієнтів за темою роботи, збір, обробка інформації.

Закрутко Анна Олександрівна – аспірант кафедри радіології та радіаційної медицини Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: zakrutko.anna@gmail.com
моб.: +38 (050) 609-29-54

Внесок автора: підбір літературних джерел.

Тесленко Ірина Миколаївна – лаборант вищої категорії лабораторії радіаційної онкології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: szanjat@gmail.com
моб.: +38 (050) 302-73-81

Внесок автора: обробка біологічного матеріалу для морфологічного та електронномікроскопічного дослідження, отримання морфологічних та електронномікроскопічних зображень, участь у написанні статті.

Starenkiy Viktor Petrovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Radiation Therapy Group of the Radiology Department of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82 Hryhorii Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024; Head of the Department of Radiology and Radiation Medicine of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: starenkiy.victor@gmail.com
tel.: +38 (067) 578-21-47

Author's contribution: general management of the study, development of the study concept.

Nasonova Alla Mykolaivna – Candidate of Medical Sciences, Clinical Oncologist, Head of the Department of Clinical Oncology and Hematology of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82 Hryhorii Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: nasonaln@gmail.com
tel.: +38 (095) 042-52-19

Author's contribution: selecting patients according to the topic of the study, collecting and processing information.

Zakrutko Anna Oleksandrivna – Postgraduate Student of the Department of Radiology and Radiation Medicine of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: zakrutko.anna@gmail.com
tel.: +38 (050) 609-29-54

Author's contribution: literature sourcing.

Teslenko Iryna Mykolaivna – Laboratory technician of the highest category of the Laboratory of Radiation Oncology of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82 Hryhorii Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: szanjat@gmail.com
tel.: +38 (050) 302-73-81

Author's contribution: processing of biological material for morphological and electron microscopic research, acquisition of morphological and electron microscopic images, writing the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
28.02.2024

Отримано після рецензування
Received after review
24.04.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
11.06.2024

Опубліковано
Published
18.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.216-230>
УДК: 618.11-616-006.6:615.28



Функціональна оцінка ефективності диференційованого терапевтичного підходу у лікуванні раку яєчників: вплив на якість життя та результати опитування

Соколов В.М., <https://orcid.org/0000-0003-4521-147X>, e-mail: viktor.sokolov@onmedu.edu.ua

Бондар О.В., <https://orcid.org/0000-0001-8746-1878>, e-mail: ovbondar@gmail.com

Рибін А.І., <https://orcid.org/0000-0002-1145-6690>, e-mail: Andriy.Rybin@gmail.com

Соколов Д.В., <https://orcid.org/0000-0001-7360-5180>, e-mail: d.v.sokolov.corr@outlook.com

Одеський національний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, Одеса, Україна

Functional assessment of differentiated therapeutic approach effectiveness in ovarian cancer treatment: impact on QoL and survey results

Sokolov V.M., <https://orcid.org/0000-0003-4521-147X>, e-mail: viktor.sokolov@onmedu.edu.ua

Bondar O.V., <https://orcid.org/0000-0001-8746-1878>, e-mail: ovbondar@gmail.com

Rybin A.I., <https://orcid.org/0000-0002-1145-6690>, e-mail: Andriy.Rybin@gmail.com

Sokolov D.V., <https://orcid.org/0000-0001-7360-5180>, e-mail: d.v.sokolov.corr@outlook.com

Odesa National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Odesa, Ukraine

Ключові слова:

рак яєчників, лікування, хіміотерапія, платинорезистентність, платинорефракція, якість життя.

Для кореспонденції:

Рибін Андрій Ігорович
Одеський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра променевої діагностики, терапії та радіаційної медицини і онкології;
пров. Валіховський, буд. 2, м. Одеса, Україна, 65082;
e-mail: Andriy.Rybin@gmail.com

© Соколов В.М., Бондар О.В.,
Рибін А.І., Соколов Д.В., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Рак яєчників лишається серйозною проблемою через високий рівень первинної резистентності до препаратів платини, що обмежує успішність лікування. Незважаючи на значний прогрес у схемах хіміотерапії, досягнутий в останні роки, понад 40% пацієток залишаються нечутливими до першої лінії лікування. Недосліджена ділянка функціональної оцінки впливу лікування на якість життя хворих на рак яєчників стає ключовою в аспекті оптимізації результатів терапії та покращення їхнього благополуччя. Відсутність стандартизованих методів оцінки та обмеженість даних у цій галузі підкреслюють необхідність додаткових досліджень для розуміння впливу різних методів лікування на якість життя пацієток. Використання опитувальників, таких як EORTC QLQ-C30 і FACT-G, є корисним інструментом для оцінки цього аспекту медичного догляду. Інтеграція результатів оцінки якості життя в клінічну практику допоможе розробити оптимальні терапевтичні стратегії, спрямовані на покращення якості життя хворих на рак яєчників.

Мета роботи – вивчити вплив диференційованого терапевтичного підходу на якість життя пацієток, які мають платинорезистентний рак яєчників, з урахуванням рівня фармакорезистентності та використання різних стратегій хіміотерапії.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на базі Університетської клініки Одеського національного медичного університету протягом 2014–2024 рр. Усього було обстежено 350 пацієток з аденокарциномою яєчників III–IV стадії, яким виконували циторедуктивні операції. Дослідження проводилося відповідно до клінічного протоколу, затвердженого Міністерством охорони здоров'я України. Методика диференційованої стратегії лікування передбачала прогнозування платинорефрактерних, резистентних та чутливих пацієток. Пацієтки були розподілені на чотири клінічні групи в залежності від використовуваних лікувальних режимів. Аналіз якості життя хворих проводився за методом ієрархічної кластеризації з використанням опитувальників EORTC QLQ-C30 та FACT-G через 6 та 12 місяців після завершення лікування.

Результати та їх обговорення. Пацієтки різних груп мали різні симптоми та побічні ефекти. Пацієтки, що отримували стандартну хіміотерапію, стикалися з лейкопенією та іншими побічними ефектами, а які отримували доксорубіцин, скаржилися на нудоту і стоматит. Пацієтки з комплексною метаболічною підтримкою відзначали меншу кількість суб'єктивних скарг. Під час катамnestичного спостереження виявлено зміни у показниках якості життя, що може бути пов'я-

зане з лікуванням раку яєчників. Диференційований підхід у лікуванні приводив до поліпшення якості життя, зменшення побічних ефектів та покращення самопочуття пацієнок. Ці зміни залишалися стійкими протягом тривалого періоду після завершення активного лікування, що спонукало до використання подібного підходу у майбутньому. Результати підтверджують важливість індивідуалізованого лікування з метаболічною підтримкою для досягнення кращих клінічних результатів та покращення якості життя у хворих на рак яєчників.

Висновки. Диференційований терапевтичний підхід у лікуванні хворих на рак яєчників з урахуванням рівня фармакорезистентності та використання різних стратегій хіміотерапії є ефективним у покращенні якості життя пацієнок. Циторедуктивні операції та різні режими хіміотерапії призвели до різних побічних ефектів та симптомів у пацієнок, що варіювалися залежно від застосовуваних методів лікування. Після закінчення активного лікування спостерігалось стійке поліпшення якості життя пацієнок, що підкреслює важливість індивідуалізованого підходу з метаболічною підтримкою для досягнення кращих клінічних результатів.

Для цитування:

Соколов В.М., Бондар О.В., Рибін А.І., Соколов Д.В. Функціональна оцінка ефективності диференційованого терапевтичного підходу у лікуванні раку яєчників: вплив на якість життя та результати опитування. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2024. Т. 32. № 2. С. 216–230. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.216-230>

Key words:

ovarian cancer, treatment, chemotherapy, platinum resistance, platinum refractory, quality of life.

For correspondence:

Rybin Andriy Igorovich
Odesa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Radiation Diagnostics, Therapy and Radiation Medicine, and Oncology; 2 Valikhovskiy Ln., Odesa, Ukraine, 65082; e-mail: Andriy.Rybin@gmail.com

© Sokolov V.M., Bondar O.V., Rybin A.I., Sokolov D.V., 2024

ABSTRACT

Background. Ovarian cancer presents a formidable challenge, primarily due to the high prevalence of resistance to platinum drugs, which hampers treatment success. Despite notable strides in chemotherapy regimens, over 40% of patients remain unresponsive to initial treatment. Delving into the underexplored realm of functional assessment regarding treatment's impact on patients' quality of life emerges as pivotal for refining therapeutic outcomes and enhancing their well-being. The absence of standardized evaluation methods and limited data underscore the imperative for further investigation into understanding how different treatment modalities influence patients' quality of life. Leveraging questionnaires such as the EORTC QLQ-C30 and FACT-G proves invaluable in gauging this aspect of healthcare. Integrating the findings of quality of life assessments into clinical practice promises to catalyze the development of optimal therapeutic strategies tailored to enhance the well-being of ovarian cancer patients.

Purpose – is to investigate how a tailored therapeutic approach influences the quality of life among patients grappling with platinum-resistant ovarian cancer. Our focus extends to considering the degree of pharmacoresistance alongside the utilization of varied chemotherapy strategies.

Materials and methods. The study was conducted at the University Clinic of the Odessa National Medical University spanning from 2014 to 2024. A cohort of 350 patients diagnosed with stage III-IV ovarian adenocarcinoma, who had undergone cytoreductive surgeries, formed the basis of our research. This investigation adhered to the clinical protocol approved by the Ministry of Health of Ukraine. The methodology of our differentiated treatment strategy involved predicting patients' responses to platinum-based therapy, classifying them as platinum-refractory, resistant, or sensitive. Subsequently, patients were categorized into four clinical groups based on the treatment regimens employed. To assess the quality of life, we utilized hierarchical clustering methodology along with the EORTC QLQ-C30 and FACT-G questionnaires. Evaluations were conducted at 6 and 12 months post-treatment completion.

Results and discussion. Patients of different groups had different symptoms and side effects: those who received standard chemotherapy had leukopenia and other side effects; those who received doxorubicin complained of nausea and stomatitis. Patients with comprehensive metabolic support had a smaller number of subjective complaints. During the catamnestic follow-up, we detected changes in parameters of quality of life, which may be associated with treatment of ovarian cancer. The differentiated treatment approach led to improvement of quality of life, decrease in side effects, and better well-being of the patients. These changes remained stable for a long period of time after cessation of active treatment, thus encouraging the use of a similar approach in the future. The results confirm the importance of an individualized treatment with metabolic support for achieving better clinical results and improving quality of life of patients with ovarian cancer.

Conclusions. Our study underscores the effectiveness of a differentiated therapeutic approach in managing ovarian cancer, considering both pharmacoresistance levels and diverse chemotherapy strategies, thereby enhancing patients' quality of life. Notably, cytoreductive surgeries and varied chemotherapy regimens yielded distinct side effects and symptoms among patients, contingent upon the treatment modalities applied. Encouragingly, post-active treatment phases witnessed a consistent amelioration in patients' quality of life, underscoring the pivotal role of individualized approaches complemented by metabolic support in fostering superior clinical outcomes.

For citation:

Sokolov VM, Bondar OV, Rybin AI, Sokolov DV. Functional Assessment of Differentiated Therapeutic Approach Effectiveness in Ovarian Cancer Treatment: Impact on QoL and Survey Results. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2024;32(2):216–230. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.216-230>

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Одеського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України «Покращення результатів діагностики, мультиmodalного лікування та реабілітації хворих з місцево-розповсюдженими та метастатичними пухлинними захворюваннями черевної порожнини, малого таза, пухлинами молочної залози та кінцівок, передраковимим захворюваннями шийки матки», номер державної реєстрації: 0122U000505, прикладна, термін виконання: 2022–2026 рр., керівник – професор кафедри променевої діагностики, терапії та радіаційної медицини і онкології Одеського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, доктор медичних наук, професор О.В. Бондар.

Relationship with academic programs, plans and themes

The article is a fragment the overarching research framework of the Odessa National Medical University the Ministry of Health of Ukraine, specifically within the scope of the project titled «Improving the results of diagnosis, multimodal treatment, and rehabilitation of patients with locally disseminated and metastatic tumor diseases of the abdominal cavity, pelvis, tumors of the mammary gland and extremities, precancerous diseases of the cervix», state registration number: 0122U000505, applied, term: 2022–2026, the head is a professor of the radiation department diagnostics, therapy and radiation medicine and oncology Odessa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor O.V. Bondar.

ВСТУП

Злоякісні пухлини яєчників лишаються серйозною проблемою в онкогінекологічній практиці і становлять одну з основних причин смертності серед жінок. Аналіз поширеності і смертності від раку в усьому світі демонструє, що рак яєчників (РЯ) є однією зі злоякісних пухлин з високою смертністю [1]. Ризик розвитку раку яєчників збільшується з віком, особливо після досягнення 50-річного віку, коли показники захворюваності починають значно зростати, особливо від 55 до 64 років [2–4].

Дані наукових досліджень показують різницю в захворюваності на РЯ у різних країнах. Наприклад, в Японії захворюваність на РЯ становить 3,1 випадки на 100000 жінок, тоді як у Швеції цей показник сягає 21 випадку на 100000 жінок [5]. Згідно з даними Міжнародної агенції з дослідження раку, найвищі показники захворюваності на рак яєчників спостерігаються в країнах Скандинавії, Німеччині, Бенілюксі, Великобританії, Канаді та США. З іншого боку, рак яєчників виявляється значно рідше в країнах Азії, а також серед мігрантів з цього регіону, які переселяються до економічно розвинених країн Північної півкулі [4].

Фактори ризику, пов'язані з канцерогенами і мутагенами, включають безпліддя, бездітність, раннє менархе, пізню менопаузу, вживання оральних контрацептивів, сімейну спадковість пухлин яєчників і молочних залоз, тривалу гормональну замісну терапію, споживання лактози та професійні ризики. Загалом, рак яєчників є медично та соціально значущою проблемою [6, 7].

Головним чином, завдяки впровадженню ефективних схем хіміотерапії, лише в останні роки досягнуто певного прогресу у збільшенні п'ятирічної виживаності хворих на РЯ [8–10]. Однак, приблизно 40% пацієнтів виявляють первинну резистентність до препаратів платини – препаратів першої лінії. Таким чином, в залежності від тривалості прогресування

INTRODUCTION

A significant challenge in the field of gynecological oncology and representing a leading cause of death among women are malignant ovarian tumors. Global analysis of cancer prevalence and mortality underscores the severity of ovarian cancer (OC), which exhibits high mortality rates [1]. The risk of developing OC escalates with advancing age, particularly after the age of 50, with a notable surge in incidence observed between ages 55 and 64 [2–4].

Evident from data analysis is the discernible discrepancy in OC incidence across various countries. For instance, Japan reports an incidence rate of 3,1 cases per 100000 women, contrasting starkly with Sweden's rate of 21 cases per 100000 women [5]. The International Agency for Research on Cancer identifies Scandinavia, Germany, Benelux, Great Britain, Canada, and the United States as regions with the highest rates of ovarian cancer. Conversely, the occurrence of ovarian cancer is notably lower in Asian countries and among migrants from these regions relocating to economically developed nations in the Northern Hemisphere [4].

The risk factors linked to carcinogens and mutagens encompass infertility, nulliparity, early menarche, late menopause, oral contraceptive use, familial history of ovarian and breast tumors, prolonged hormone replacement therapy, lactose consumption, and occupational exposures. In summary, ovarian cancer stands as a medically and socially significant issue [6, 7].

Adoption of effective chemotherapy protocols progressed the elevation of the five-year survival rate among OC patients [8–10]. Nevertheless, approximately 40% of patients exhibit initial resistance to first-line platinum drugs. Consequently, various categories based on disease progression duration have been delineated: platinum-sensitive tumors (progression occurring after 6 months following initial therapy), platinum-resistant (progression within 6 months post-initial therapy), and

захворювання, можна виділити кілька категорій: платинопочутливі пухлини (прогресування через 6 місяців після терапії першої лінії), платинорезистентні (прогресування протягом 6 місяців після терапії першої лінії) та платинорефрактерні (прогресування під час хіміотерапії першої лінії з включенням препарату платини) [10]. Незважаючи на значний прогрес у лікуванні цієї патології, багато чинників впливу терапії на фізичне та психологічне благополуччя пацієнток залишаються поза увагою дослідників.

На сьогоднішній день функціональна оцінка впливу протипухлинної терапії на якість життя (ЯЖ) у хворих на рак яєчників залишається недостатньо дослідженою ділянкою в онкології. Якість життя вважається одним з найбільш інформативних інтегральних показників, який відображає ступінь пристосованості до змінливих умов життя та загальний стан здоров'я людини, а також дозволяє оцінити необхідність медикаментозного та психосоціального втручання. Останнім часом дослідження щодо якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, розвиваються як окрема наукова галузь зі своєю власною методологією, переважно зорієнтованою на кількісний аналіз, зокрема за критеріями оцінки, та мають широкий спектр застосування.

В основу досліджень з якості життя, згідно зі Всесвітньою організацією охорони здоров'я, покладено концепцію індивідуального співвіднесення свого стану в житті суспільства, враховуючи його культурні та ціннісні складові, разом із особистими цілями, планами, можливостями і рівнем загального благополуччя [11]. Тобто сприйняття людиною «свого місця» в житті, включаючи фізичне, психічне і соціальне благополуччя, незалежно від якості зовнішнього середовища, ступеня задоволеності конкретним життєвим рівнем та іншими аспектами психологічного комфорту [10].

Дотепер існують обмежені дані щодо функціонального впливу різних методів лікування раку яєчників на якість життя пацієнток. Певні хіміотерапевтичні режими можуть приводити до поліпшення якості життя хворих на рак яєчників, зменшуючи розміри пухлини та знижуючи ризик рецидиву [9]. З іншого боку, дослідження показують, що у деяких пацієнток можуть розвиватися серйозні побічні ефекти під час хіміотерапії, що призводить до погіршення якості життя та зниження загального благополуччя [10]. Ця суперечливість результатів свідчить про потребу у спрямуванні досліджень для розуміння впливу різних методів лікування на якість життя, на встановлення оптимальних терапевтичних стратегій, які забезпечать не лише ефективне лікування пухлини, але й покращення якості життя та загального благополуччя пацієнток.

Більшість попередніх досліджень впливу терапії раку яєчників на якість життя мають кілька обмежень, які важливо враховувати при їх інтерпретації. Серед них – обмеженість обсягу досліджень та короткий період спостереження. Ці фактори ускладнюють узагальнення результатів на весь контингент хворих на рак яєчників, а також аналіз довгострокових ефектів терапії. Слід також зазначити, що ці обмеження можуть призвести до *post-hoc* помилки та ускладнити загальне розуміння впливу терапії на якість життя.

Відсутність стандартизованих методів оцінки якості життя у хворих на рак яєчників не лише ускладнює

platinum-refractory (progression during initial chemotherapy involving platinum drugs) [10]. Despite notable advancements in addressing this condition, numerous factors impacting the physical and psychological well-being of patients continue to evade researchers' attention.

To date, the functional assessment of the impact of anticancer therapy on the quality of life (QoL) among ovarian cancer patients remains a relatively unexplored domain within oncology. Quality of life stands as one of the most comprehensive indicators, offering insights into an individual's adaptation to evolving circumstances and overall health status. It also aids in assessing the necessity for medical and psychosocial interventions. Recent advancements have seen the emergence of quality of life research as a distinct scientific discipline, complete with its own methodology primarily focused on quantitative analysis, particularly through assessment criteria, and boasting a broad spectrum of applications.

The World Health Organization underscores that quality of life research revolves around the concept of an individual's subjective evaluation of their position within society, considering cultural and personal values, aspirations, capabilities, and overall well-being [11]. This perception encompasses one's physical, mental, and social well-being, irrespective of external environmental factors, satisfaction with a specific standard of living, or other facets of psychological comfort [10].

To date, there exists limited data regarding the functional implications of various ovarian cancer treatment modalities on patients' quality of life. Specific chemotherapy protocols have shown promise in enhancing the quality of life for ovarian cancer patients by reducing tumor size and lowering the risk of recurrence [9]. Conversely, research indicates that certain individuals may experience severe side effects during chemotherapy, resulting in a decline in quality of life and overall well-being [10]. This variability in outcomes underscores the necessity to channel research efforts towards comprehending the impact of diverse treatment approaches on quality of life. Establishing optimal therapeutic strategies is imperative, ensuring not only effective tumor management but also enhancing patients' quality of life and general well-being.

Many prior studies investigating the impact of ovarian cancer therapy on quality of life come with several notable limitations that warrant consideration during interpretation. These include the restricted scope of research and brief observation periods. Such constraints pose challenges in generalizing results to the entire ovarian cancer patient population and in analyzing the long-term effects of therapy. Moreover, these limitations may contribute to *post-hoc* errors and complicate the overall comprehension of therapy's effect on quality of life.

The absence of standardized methods for evaluating quality of life in ovarian cancer patients not only hinders the comparison of findings across different studies but also precludes the attainment of consistent conclusions. The dearth of developed or standardized assessment tools may result in subjective or non-comparable results. Furthermore, the divergent trends and variances among different assessment methods further complicate result analysis, underscoring the imperative for standardization in this field [12, 13].

Among the foremost tools utilized for assessing quality of life in oncology practice are the EORTC and

порівняння результатів між різними дослідженнями, а й унеможлиблює отримання послідовних висновків. Брак розроблених або стандартизованих інструментів оцінки може призвести до суб'єктивних або непорівнюваних результатів. Загальні тенденції та відмінності між різними методами оцінки також ускладнюють аналіз результатів, підкреслюючи необхідність стандартизації в цій сфері [12, 13].

Одними з провідних інструментів в оцінці якості життя в онкологічній практиці є базові опитувальники EORTC і FACT-G, розроблені відповідно Групою з оцінки якості життя Європейської організації з вивчення і лікування раку та в Медичній школі Фейнберга Північно-Західного університету, США [14, 15]. Обидва опитувальники є модульними, що дозволяє додавати специфічні питання з урахуванням того чи іншого типу пухлини та/або програми лікування до базової анкети.

З урахуванням значущого впливу якості життя на загальну ефективність лікування раку яєчників, додаткові дослідження в цій галузі є критично важливими. Шляхи розвитку ефективних терапевтичних підходів та покращення якості життя пацієнток вимагають глибокого розуміння впливу різних терапевтичних стратегій на фізичний, емоційний та соціальний стан хворих.

Дослідження впливу терапії на основі платини на якість життя хворих на рак яєчників стає ще більш цікавим, коли враховується ефективність диференційованого терапевтичного підходу. Включення результатів досліджень підкреслює важливість оцінки результатів лікування поза межами простої виживаності [16–18]. Диференційований терапевтичний підхід, адаптований до індивідуальних потреб пацієнток та характеристик хвороби, стає все більш необхідним для оптимізації самопочуття пацієнток та ефективності лікування. Інтеграція результатів опитувань та оцінка показників якості життя надають тлумачення нюансів ефективності лікування на фізичне, емоційне та соціальне функціонування пацієнток. Цей холистичний підхід до лікування раку яєчників не лише поліпшує клінічне прийняття рішень, з'ясовуючи складну динаміку між ефективністю лікування та якістю життя пацієнток, але й сприяє пацієнтоорієнтованому лікуванню та підтримуючим втручанням, в підсумку покращуючи результати лікування та якість їх життя.

На сьогоднішній день відсутні дослідження, які систематично аналізують цей аспект якості життя. Отже, ми пропонуємо систематичний підхід до вивчення впливу терапії на якість життя пацієнток залежно від їхньої чутливості до препаратів платини. Основною метою є розширення розуміння цього питання за допомогою комплексного аналізу, який включає в себе не лише фізичний, емоційний та соціальний стан пацієнток, але й взаємозв'язок між чутливістю до лікування та якістю їхнього життя.

Мета роботи – вивчити вплив диференційованого терапевтичного підходу на якість життя пацієнток, які мають платинорезистентний рак яєчників, з урахуванням рівня фармакорезистентності та використання різних стратегій хіміотерапії.

FACT-G basic questionnaires. These instruments were respectively developed by the Quality of Life Assessment Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and at the Feinberg School of Medicine of Northwestern University, USA [14, 15]. Both questionnaires are modular in nature, facilitating the addition of specific questions tailored to various tumor types and/or treatment regimens onto the core questionnaire.

Due to the substantial influence of quality of life on the overall efficacy of ovarian cancer treatment, further research in this domain holds critical importance. The development of effective therapeutic approaches and enhancements in patients' quality of life necessitate a comprehensive understanding of how various treatment strategies affect their physical, emotional, and social well-being.

The investigation into the impact of platinum-based therapy on the quality of life of ovarian cancer patients becomes particularly intriguing when considering the efficacy of a tailored therapeutic approach. Incorporating research findings underscores the importance of assessing treatment outcomes beyond mere survival rates [16–18]. A personalized therapeutic strategy, tailored to each patient's unique needs and disease characteristics, is increasingly vital for optimizing patient well-being and treatment effectiveness.

By integrating survey outcomes and assessing quality of life metrics, a nuanced understanding emerges regarding the treatment's effect on patients' physical, emotional, and social functionality. This holistic approach to managing ovarian cancer not only enhances clinical decision-making by elucidating the intricate interplay between treatment efficacy and patient quality of life but also fosters patient-centric care and supportive interventions. Ultimately, this approach leads to improved treatment outcomes and enhanced quality of life for patients.

As of now, there is a notable absence of studies systematically analyzing this aspect of quality of life. Therefore, we propose a systematic approach to investigate the influence of therapy on patients' quality of life, contingent upon their sensitivity to platinum drugs. The primary objective is to broaden understanding of this matter through a comprehensive analysis encompassing not only patients' physical, emotional, and social well-being but also examining the correlation between treatment sensitivity and their quality of life. This research endeavor aims to fill the existing gap in knowledge, ultimately offering insights that can inform more effective and tailored therapeutic strategies for ovarian cancer patients.

The purpose of the study is to investigate how a tailored therapeutic approach influences the quality of life among patients grappling with platinum-resistant ovarian cancer. Our focus extends to considering the degree of pharmacoresistance alongside the utilization of varied chemotherapy strategies.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Умови проведення дослідження

Дослідження проводили на базі Університетської клініки Одеського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України впродовж 2014–2024 рр. Обстежено 350 пацієток з аденокарциномою яєчників III–IV стадії, яким виконували циторедуктивні операції.

Обстеження пацієток проводилося відповідно до вимог клінічного протоколу, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України України №554 від 17.09.2007 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "онкологія"» [19].

Дані про трансвагінальне ультразвукове дослідження (ТВС) та біохімічний скринінг СА-125 отримані з медичних записів пацієток, які пройшли ці процедури у медичному закладі.

Методика

диференційованої стратегії лікування

Визначення ймовірних платинорефрактерних, резистентних та чутливих пацієток проводили за протоколом [20].

Пацієтки були розділені на такі клінічні групи: I група (порівняння GI, n = 50): хворі на РЯ, які отримували стандартну ад'ювантну хімотерапію першої лінії, що включає цисплатин у дозі 75–100 мг/м² внутрішньовенно кожні три тижні; II група (досліджувана GII, n = 100) – пацієтки з імовірною платинорефракцією, які отримували терапію другої лінії, включаючи доксорубіцин у дозі 75–100 мг/м² внутрішньовенно крапельно раз на три тижні; III група (досліджувана GIII, n = 100) – пацієтки з імовірною платинорезистентністю, які отримували медикаментозну корекцію дизрегуляторних порушень на тлі стандартної терапії першої лінії, включаючи донаторів оксиду азоту, дезінтоксиканти та антиурикемічні засоби; IV група (досліджувана GIV, n = 100) – пацієтки з прогнозованою платиночутливістю, які отримували стандартну терапію першої лінії після премедикації, включаючи 20 мг дексаметазону за 12 та 6 годин до введення препаратів платини, 300 мг циметидину або 50 мг ранітидину та 50 мг димедролу за 30–60 хвилин перед введенням препаратів платини.

Аналіз якості життя хворих

Оцінку ЯЖ досліджували через 6 та 12 місяців після завершення лікування за допомогою опитувальників EORTC QLQ-C30 та FACT-G.

У методиці оцінки ЯЖ пацієток застосовувався опитувальник EORTC QLQ-C30, який включає такі субшкали: PF (фізичне функціонування), RF (рольове функціонування), CF (когнітивні функції), EF (емоційне функціонування), SF (соціальне функціонування), FA (втома), NV (нудота/блювота), PA (біль), SL (порушення сну), AR (втрата апетиту), CO (закреп), DI (діарея), FI (фінансові труднощі) [21]. Показники кількісно оцінювались за шкалою від 1 до 4.

Сучасна версія FACT-G (4) включала 27 питань і оцінювала ЯЖ за 5-бальними субшкалами типу Лікерта: фізичне (PF або PWB), соціальне або рольове (RF або RWB), емоційне (EF або EWB) функціонування та благополуччя у повсякденному житті [15].

Research conditions

The study was conducted at the Odessa National Medical University Clinic during 2014–2024. 350 patients with stage III–IV ovarian adenocarcinoma who underwent cytoreductive operations were examined.

Examination of patients was carried out in accordance with the requirements of the clinical protocol approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 554 of 09.17.2007 «On the approval of protocols for the provision of medical care in the specialty "oncology"» [19].

Data on transvaginal sonography (TVS) and CA-125 biochemical screening were obtained from the medical records of patients who underwent these procedures at the facility.

Methodology

of a differentiated treatment strategy

Definition of probable platinum-refractory, resistant and sensitive patients was carried out according to the protocol [20].

Patients were divided into the following clinical groups: Group I (control, GI, n = 50) – patients with OC who received standard first-line adjuvant chemotherapy, including cisplatin at a dose of 75–100 mg/m² intravenously with hydration and diuresis every three weeks; II group (experimental, GII, n = 100) – patients with probable platinum refraction who received second-line therapy, including doxorubicin at a dose of 75–100 mg/m² intravenously once every three weeks; Group III (experimental, GIII, n = 100) – patients with probable platinum resistance who received medical correction of dysregulatory disorders against the background of standard first-line therapy, including nitric oxide donors, detoxifiers, and antiuricemic agents; IV group (experimental, GIV, n = 100) – patients with predicted platinum sensitivity who received standard first-line therapy after a previous prophylactic course, including 20 mg of dexamethasone 12 and 6 hours before the introduction of platinum drugs, 300 mg of cimetidine or 50 mg of ranitidine and 50 mg of diphenhydramine 30–60 minutes before the introduction of platinum drugs.

Analysis of patients quality of life

Quality of life was assessed 6 and 12 months after completion of treatment with the EORTC QLQ-C30 and FACT-G questionnaires.

The methodology for assessing the patients' quality of life included the use of the EORTC QLQ-C30 questionnaire having the following subscales: PF (physical functioning), RF (role functioning), CF (cognitive functions), EF (emotional functioning), SF (social functioning), FA (fatigue), NV (nausea/vomiting), PA (pain), SL (sleep disturbance), AR (loss of appetite), CO (constipation), DI (diarrhea), FI (financial difficulties) [21]. Indicators were quantified on a scale from 1 to 4.

The current version of the FACT-G (4) included 27 questions and assessed QOL using 5-point Likert-type subscales: physical (PF or PWB), social or role (RF or RWB), emotional (EF or EWB) functioning and well-being in daily life [15].

Кластерний аналіз

У дослідженні використовували агрегативний ієрархічний алгоритм кластеризації за методом Уорда з використанням RStudio [22]. Цей метод ітеративно об'єднував два найближчі кластери на основі критерію мінімізації внутрішньокластерної варіації, передуючи формуванню дендрограми для відображення ієрархічної структури даних.

Статистичний аналіз

В аналізі порівнянь між групами використовувався непараметричний критерій χ^2 з урахуванням поправки Йетса для парних зрівнянь між бінарними категоріями та поправки Бонферроні для множинних зрівнянь з використанням RStudio. Поправка Йетса застосовувалася для зменшення можливих випадкових відхилень у випадку малих обсягів даних, тоді як поправка Бонферроні служила для контролю над рівнем помилкових відхилень при множинних порівняннях [23]. Непараметричний довірчий інтервал (ДР), встановлений на рівні 0,95 для передбачених середніх значень, супроводжував ці оцінки, а також P – оцінка ймовірності того, що значення субшкал у випадково обраного елемента з експериментальної вибірки буде вищим або меншим, ніж у випадково обраного елемента з контрольної вибірки [24].

Cluster analysis

The study implemented an agglomerative hierarchical clustering algorithm based on Ward's method in RStudio [22]. This method iteratively merged the two nearest clusters based on the criterion of minimizing within-cluster variation, before generating a dendrogram to display the hierarchical structure of the data.

Statistics

Analysis of comparisons between groups used the nonparametric χ^2 test with Yates correction for pairwise comparisons between binary categories and Bonferroni correction for multiple comparisons in RStudio. The Yates correction was applied to reduce possible random deviations in the case of limited data, while the Bonferroni correction served to control the level of biased deviations in multiple comparisons [23]. A nonparametric confidence interval (CI) set at 0,95 for the predicted means accompanied these scores, as well as P-value, an estimate of the probability that a randomly selected score from the experimental sample would have a subscale value higher or lower than a randomly selected one from the control dataset [24].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Клінічна картина та перебіг

Встановлено, що пацієнки різних досліджуваних груп не відрізнялися за віком, середній вік у GI-IV склав $55,3 \pm 3,9$ р. (середнє значення \pm стандартне відхилення, 0,95 ДР; $P < 0,01$). Структура вибірок за стадіями РЯ також не відрізнялася (рис. 1); пацієнки зі стадією IIIC переважали – в середньому їх було 64,9% (0,95 ДР; $P < 0,01$) у загальній когорті.

Clinical picture and course

The study revealed no significant age disparity among patients across various age brackets, with an average age of $55,3 \pm 3,9$ years ($M \pm SD$, 0,95 CI; $P < 0,01$) in stages GI-IV. Additionally, there was no notable variance in the distribution of samples based on OC stages (Fig. 1), with stage IIIC patients comprising the majority at an average of 64,9% (0.95 CI; $P < 0.01$) within the entire cohort.

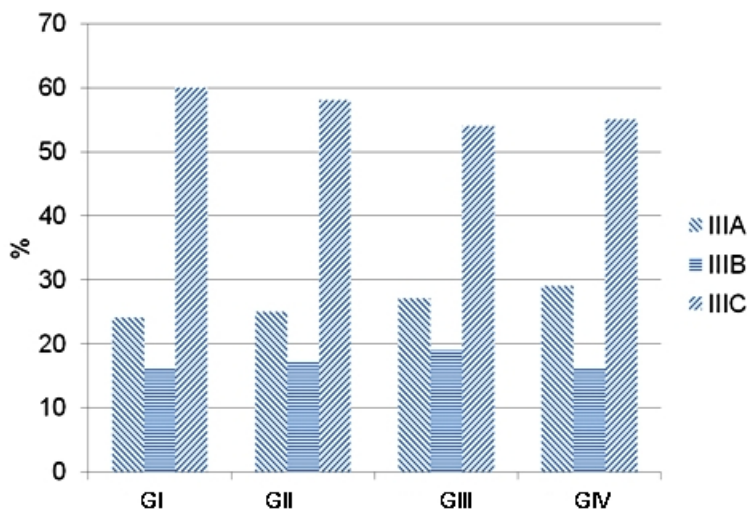


Рис. 1. Структура клінічних груп відповідно до стадії РЯ, (%)
Fig. 1. The structure of clinical groups according to stage of OC, (%)

Згідно з відомостями, клінічна картина захворювання відповідала типовим характеристикам [3, 6, 7, 25]. Отже, на основі наших спостережень більшість пацієнток у групах GI-IV вказували на здуття і дискомфорт внизу живота (72,7%), відчуття тиску в сечовому міху-

Consistent with existing literature [3, 6, 7, 25], our findings align with the typical clinical manifestations of the disease. Based on our observations, the majority of patients in stages GI-IV reported symptoms such as bloating and lower abdominal discomfort (72,7%), sensa-

рі (39,4%) та прямій кишці, і закрепи (65,7%). У кожній десятій обстеженій жінки були вагінальні кровотечі.

Частими симптомами (71,0%) були диспепсичні прояви, задишка, загальна слабкість, швидка стомлюваність, втрата ваги та відчуття швидкого насичення при вживанні невеликої кількості їжі. У 12,6% пацієнток спостерігалися набряки нижніх кінцівок, а у 5,4% – ознаки асцити. Водночас у 17,4% пацієнток захворювання не супроводжувалося суб'єктивними проявами і були діагностовані після ультразвукового (УЗ) скринінгу.

Під час біохімічного скринінгу визначені високі показники вмісту СА 125 у 44,6% обстежених. Проведення ТВС у комбінації з біохімічним скринінгом стає важливою стратегією в діагностиці РЯ. УЗ діагностика органів малого таза дозволяє точно оцінити розміри пухлини та виявити патологічні зміни у м'яких тканинах, такі як мультилокальні щільні гіперехогенні утворення та підвищений внутрішньояєчниковий кровотік. Слід зазначити, що це надає можливість для раннього та своєчасного виявлення ознак раку та планування ефективного лікування. Саме ТВС, яке забезпечує візуалізацію внутрішніх структур органа, у поєднанні з біохімічними показниками, такими як рівень СА–125, СА–19-9, показує більш високу чутливість та специфічність у виявленні РЯ, порівняно з самостійним застосуванням біохімічного скринінгу [25–27].

Аналіз диференційованого терапевтичного підходу

Під час аналізу встановлено, що хворих на РЯ у групах GI-IV часто скаржилися на симптоми, такі як нудота, порушення смаку, запаморочення та загальна слабкість, які зазвичай виникали перед їжею. Деякі пацієнтки (6,0% в GI та 2,0% в GIV) повідомляли про порушення зору. В окремих випадках спостерігалися ознаки периферичної полінейропатії та симптом Лермітта. Аналіз крові виявив помірну лейкопенію та анемію на тлі лікування платиновмісними препаратами, а також спостерігали часту артеріальну гіпотензію. Під час лікування також спостерігалися кашель, еритематозний висип та екстравазати в місці ін'єкції у деяких пацієнток у групах GI та GIV.

Пацієнтки з групи GII, які отримували терапію доxorubicinom, відзначали субфебрилітет, підвищену пульсацію, тромбоцитопенію та лейкопенію, а також відчували нудоту, блювання, стоматит та діарею. Крім того, на початку лікування пацієнтки цієї групи спостерігали зміну кольору сечі на червонуватий, а також часто відзначали алопецію, потемніння підощв і долонь, долонну еритему, деформацію нігтів, свербіж і висип на шкірі. Деякі пацієнтки також страждали на світлобоязнь та підвищене сльозовиділення за типом епіфорусу.

Слід зазначити, що найменша кількість суб'єктивних скарг протягом лікування була від пацієнток, які отримували патогенетично зумовлений комплекс метаболічної підтримки у групах GIII та GIV.

Подальший аналіз (табл. 1 і 2) показав, що вихідні значення субшкал опитувальників EORTC QLQ-C30 і FACT-G у пацієнток, віднесених до різних клінічних груп, були порівнюваними.

Під час наступних візитів на катамнетичному етапі встановлені відмінності у показниках ЯЖ. Це вказує на те, що пацієнтки можуть переживати зміни у PF, RF та EF після закінчення активного лікування РЯ.

tion of bladder pressure (39,4%), rectal discomfort, and constipation (65,7%). Additionally, approximately one in ten examined women experienced vaginal bleeding.

Common symptoms reported by a significant portion (71,0%) of patients included dyspeptic symptoms, shortness of breath, general weakness, rapid fatigue, weight loss, and a sensation of quick satiety even with small food intake. Edema of the lower extremities was observed in 12,6% of patients, while signs of ascites were present in 5,4%. Remarkably, in 17,4% of patients, the disease manifested without subjective symptoms and was only detected through ultrasound (US) screening.

Biochemical screening revealed elevated CA 125 levels in 44,6% of the participants. The integration of transvaginal ultrasound (TVS) with biochemical screening has emerged as a crucial diagnostic approach for OC. TVS allows for precise evaluation of tumor size and identification of soft tissue abnormalities, including multilocal dense hyperechoic formations and increased intraovarian blood flow. Importantly, this combined approach facilitates early and accurate detection of cancer signs, enabling timely treatment planning. TVS, with its ability to visualize internal organ structures, coupled with biochemical markers such as CA 125 and CA 19-9, demonstrates higher sensitivity and specificity in OC detection compared to standalone biochemical screening [25–27].

Analysis of a differentiated therapeutic approach

During the analysis, it was noted that patients in GI-IV frequently reported various symptoms including nausea, taste disturbances, dizziness, and general weakness, often occurring before meals. Visual disturbances were reported by a small percentage of patients (6,0% in GI and 2,0% in GIV). Peripheral polyneuropathy and Lhermitte's symptom were observed in some cases. Blood analysis indicated moderate leukopenia and anemia, likely attributed to platinum-based treatment, along with frequent arterial hypotension. Moreover, cough, erythematous rash, and extravasates at injection sites were observed in certain patients undergoing treatment in both GI and GIV stages.

Patients in stage GII undergoing treatment with doxorubicin commonly experienced subfebrile temperatures, palpitations, thrombocytopenia, and leukopenia. Additionally, they reported symptoms such as nausea, vomiting, stomatitis, and diarrhea. At the onset of treatment, these patients often observed a reddish color change in urine, along with frequent complaints of alopecia, darkening of the palms and soles, palmar erythema, nail deformities, skin itching, and rash. Some individuals also reported photophobia and increased lacrimation resembling epiphora.

It's noteworthy that patients who received a pathogenetically determined complex of metabolic support in stages GIII and GIV reported the fewest subjective complaints during treatment.

Further analysis, as depicted in Tables 1 and 2, indicated that the initial values of the subscales of the EORTC QLQ-C30 and FACT-G questionnaires among patients assigned to different clinical groups were comparable.

During follow-up visits at the catamnetic stage, differences in QoL indicators were observed. This suggests that patients may undergo changes in physical functioning (PF), role functioning (RF), and emotional functioning (EF) after the conclusion of active OC treatment.

Таблиця 1. Результати оцінки ЯЖ за EORTC QLQ-C30, у балах
Table 1. Results of QoL assessment according to EORTC QLQ-C30, in points

Субшкала / Subscale	GI (n=50)*			GII (n=100)*			GIII (n=100)*			GIV (n=100)*		
	До лікування Before treatment	Через 6 міс. після лікування 6 ms after treatment	Через 12 міс. після лікування 12 ms after treatment	До лікування Before treatment	Через 6 міс. після лікування 6 ms after treatment	Через 12 міс. після лікування 12 ms after treatment	До лікування Before treatment	Через 6 міс. після лікування 6 ms after treatment	Через 12 міс. після лікування 12 ms after treatment	До лікування Before treatment	Через 6 міс. після лікування 6 ms after treatment	Через 12 міс. після лікування 12 ms after treatment
PF	72,2±3,2	77,1±4,3	84,8±3,6	71,9±2,5	79,3±2,4	85,5±2,8	71,4±2,9	85,8±2,3	85,4±1,7	72,5±2,8	87,9±3,1	86,7±1,4
RF	67,4±3,4	75,2±3,8	76,3±3,5	68,3±2,2	80,1±2,9	81,5±2,6	66,7±3,3	85,4±2,2	85,8±2,9	65,9±2,9	86,3±3,2	85,9±3,3
CF	80,1±3,2	87,0±3,2	87,2±3,2	82,2±2,4	85,5±2,5	85,3±3,3	79,8±2,8	86,3±2,5	85,9±1,9	80,6±3,7	85,8±2,9	84,6±2,4
EF	32,7±3,2	63,9±2,9	62,6±3,2	33,9±2,6	66,3±2,3	70,4±2,4	34,1±2,7	70,8±2,2	78,5±1,4	31,5±1,8	71,8±2,4	78,8±2,2
SF	77,7±3,2	81,7±2,5	82,2±3,2	76,2±2,4	81,4±2,4	80,8±2,6	78,2±2,4	82,5±2,4	82,8±1,6	75,3±2,2	81,7±3,2	82,2±3,2
FA	29,3±3,2	33,3±3,2	40,2±3,2	28,7±2,2	34,1±3,4	39,9±1,2	30,1±2,5	41,4±2,4	42,8±2,2	29,9±2,3	42,2±2,2	43,3±1,2
NV	2,1±0,3	4,3±0,4	5,1±0,4	2,1±0,2	6,4±0,3	7,0±0,2	2,4±0,2	6,3±0,2	7,5±0,2	1,9±0,2	6,6±0,2	7,0±0,1
PA	27,3±2,4	34,2±3,2	38,8±3,2	27,5±2,2	33,3±2,3	37,7±2,1	25,6±1,5	36,3±1,2	39,6±1,8	25,9±1,2	35,5±1,4	38,1±1,4
SL	18,9±2,8	22,2±3,2	23,2±3,2	18,5±2,4	21,7±2,6	21,5±2,2	16,7±1,7	21,1±1,1	22,7±1,2	17,1±2,4	20,6±1,3	21,9±1,1
AR	14,0±2,2	19,3±2,8	20,8±3,2	14,4±2,4	18,8±2,4	19,9±2,4	14,6±2,3	18,5±1,6	18,9±1,2	13,8±2,6	19,7±2,4	21,2±1,6
CO	18,1±1,2	9,3±3,2	7,1±1,2	17,7±1,6	10,5±1,4	9,9±1,6	16,9±1,4	10,4±1,2	6,1±1,2	17,9±1,6	10,2±1,2	9,8±1,4
DI	4,2±0,3	2,1±0,3	1,9±0,3	4,3±0,3	1,9±0,2	1,8±0,2	4,0±0,2	2,0±0,2	1,9±0,2	3,9±0,3	1,9±0,1	1,9±0,2
FI	39,0±3,4	40,8±2,9	39,5±2,6	38,3±2,8	40,2±2,2	39,5±1,8	39,0±2,2	40,8±1,7	39,9±1,9	37,7±2,1	40,9±1,7	36,8±3,3

Примітка: *середнє значення ± стандартне відхилення, 0,95 ДР; P < 0,01.

Note: *M ± SD, 0.95 CI; P < 0.01.

Таблиця 2. Результати оцінки ЯЖ за FACT-G, у балах
Table 2. Results of QoL assessment according to FACT-G, in points

Субшкала / Subscale	GI (n=50)*			GII (n=100)*			GIII (n=100)*			GIV (n=100)*		
	До лікування Before treatment	Через 6 міс. після лікування 6 ms after treatment	Через 12 міс. після лікування 12 ms after treatment	До лікування Before treatment	Через 6 міс. після лікування 6 ms after treatment	Через 12 міс. після лікування 12 ms after treatment	До лікування Before treatment	Через 6 міс. після лікування 6 ms after treatment	Через 12 міс. після лікування 12 ms after treatment	До лікування Before treatment	Через 6 міс. після лікування 6 ms after treatment	Через 12 міс. після лікування 12 ms after treatment
PWB	17,8±1,1	18,6±1,2	17,9±1,2	17,5±0,9	18,3±0,8	17,5±0,9	16,9±0,8	18,8±0,9	19,2±0,8	17,3±0,9	19,3±0,9	19,5±0,9
EWB	19,6±1,3	19,8±1,4	19,9±1,2	18,6±0,9	20,3±0,9	18,6±0,9	19,3±0,9	20,9±0,9	20,7±0,8	18,9±0,8	21,1±0,9	20,9±0,8
FWB	19,4±1,4	20,3±1,6	19,3±1,6	18,8±0,8	20,5±0,9	18,8±0,8	19,0±1,1	20,5±0,8	21,1±0,9	19,5±0,9	20,7±0,9	20,5±0,9
SWB	14,8±1,2	14,9±1,2	15,0±1,2	15,3±1,1	16,6±0,9	16,7±1,1	15,1±0,9	16,9±0,9	16,8±0,9	15,0±0,8	17,2±0,9	17,0±0,8
Всього All	71,5±1,4	73,6±1,3	72,2±1,2	70,2±0,9	75,7±0,8	71,6±0,9	70,3±0,9	77,1±0,9	77,8±0,9	70,8±0,8	78,3±0,8	77,9±0,8

Примітка: *середнє значення ± стандартне відхилення, 0,95 ДР; P < 0,01.

Note: *M ± SD, 0.95 CI; P < 0.01.

Ці відмінності можуть бути пов'язані з різними аспектами лікування, такими як побічні ефекти терапії, емоційний стрес або соціальна підтримка, і можуть впливати на загальну ЯЖ пацієнток у подальшому.

Під час застосування диференційованого підходу у лікуванні хворих на рак яєчників виявлено значне покращення показників ЯЖ за субшкалами PF, RF

These differences could be attributed to various treatment-related factors such as therapy side effects, emotional strain, or social support. These factors might influence patients' overall QoL in the long term.

The application of a differentiated approach in the treatment of OC patients yielded significant improvements in QoL indicators, particularly in the physical

та EF. Це свідчить про позитивний вплив лікувального підходу на загальний стан пацієнок. Крім того, спостерігалось зменшення інтенсивності нудоти (NV) і загальної слабкості (FA) пацієнок у групах GIII та GIV. Це доводить високу ефективність застосованих лікувальних стратегій у зменшенні небажаних симптомів, пов'язаних з хворобою та її лікуванням.

Слід зазначити, що відмінності у показниках ЯЖ зберігалися протягом усього періоду катамnestичного спостереження. Це свідчить про стабільність покращення ЯЖ пацієнок після закінчення активного лікування та може спонукати до використання подібного диференційованого підходу у майбутньому.

Зміни інших показників за субшкалою опитувальника EORTC QLQ-C30 та FACT-G виявили коливальний характер, що, ймовірно, відображає гетерогенну структуру досліджуваного контингенту за потенціалом адаптаційної відповіді та перенесенням хіміотерапії. Це свідчить про індивідуальні особливості реакції пацієнок на лікування та можливість різних варіантів терапевтичної відповіді. Така коливальність може бути пов'язана з різним ступенем толерантності організму до лікування, впливом побічних ефектів препаратів, а також іншими факторами, що впливають на фізичний та психологічний стан хворих. Несподіване покращення, що спостерігалось в індексі функціонування групи порівняння, може бути пов'язане з такими факторами, як випадкова варіація, регресія до середнього, або невеликий обсяг вибірки дослідження.

Аналогічна динаміка за субшкалами FACT-G підтверджує той факт, що зміни в ЯЖ та загальному самопочутті пацієнок можуть мати корелюючі особливості та залежати від подібних факторів. Однак значущих кластерів за ієрархією змін показників FACT-G не було сформовано (рис. 2, b) [28].

functioning (PF), role functioning (RF), and emotional functioning (EF) subscales. This positive trend suggests that the treatment approach had a beneficial impact on the overall well-being of the patients. Additionally, there was a notable decrease in the intensity of nausea (NV) and general weakness (FA) among patients in stages GIII and GIV. This reduction in unwanted symptoms underscores the high efficacy of the treatment strategies employed in alleviating symptoms associated with the disease and its treatment.

It's important to highlight that the observed differences in QoL indicators persisted throughout the entire period of follow-up observation. This underscores the stability of improvement in patients' QoL even after the conclusion of active treatment. Such findings may provide encouragement for the continued use of a similar differentiated approach in future treatments, aiming to sustain and enhance patients' QoL beyond the active treatment phase.

Changes in other indicators according to the subscales of the EORTC QLQ-C30 and FACT-G questionnaire exhibited a fluctuating nature, likely reflecting the heterogeneous composition of the studied population in terms of adaptive response potential and chemotherapy transfer. This suggests individual variations in patients' responses to treatment and the possibility of diverse therapeutic outcomes. Such variability may be attributed to differences in the body's tolerance to treatment, the impact of drug side effects, and various factors influencing patients' physical and psychological well-being.

The unexpected improvement observed in the control group's functioning index could be attributed to factors such as random variation, regression to the mean, or the relatively small size of the study sample.

The similar dynamics observed across the FACT-G subscales corroborate the notion that changes in patients' QoL and overall well-being may share common features and depend on similar factors. However, it's notable that no significant clusters were formed according to the hierarchy of changes in FACT-G indicators (Fig. 2, b) [28].

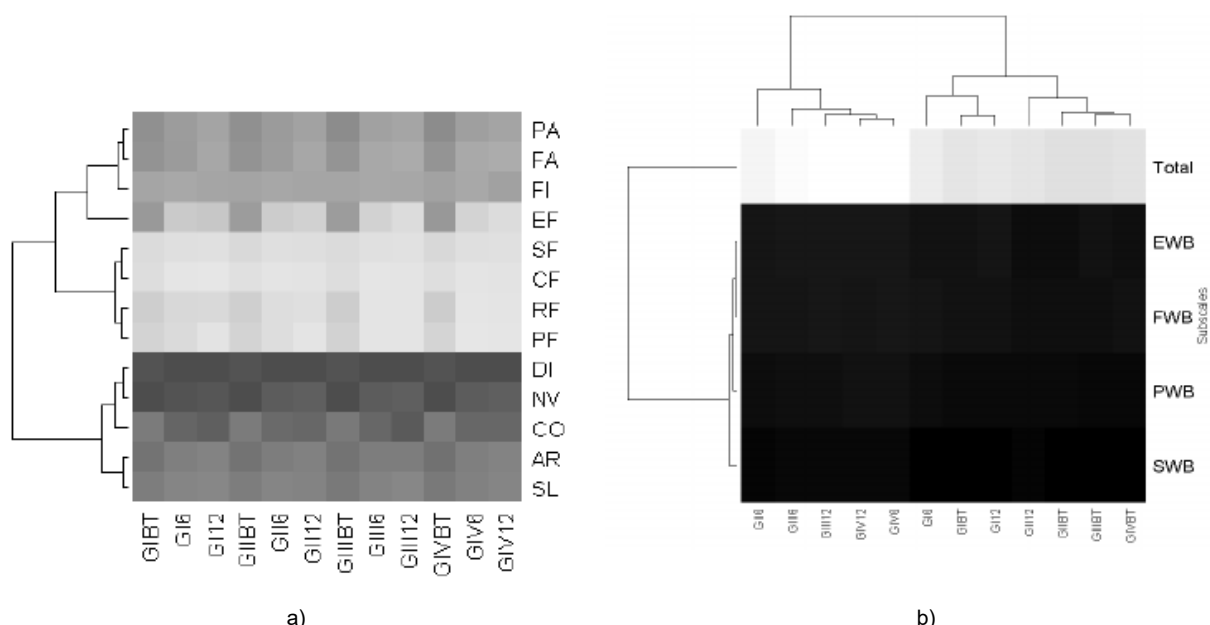


Рис. 2. Теплові карти EORTC QLQ-C30 (a), FACT-G (b) з дендрограмами
 Fig. 2. EORTC QLQ-C30 heat maps (a), FACT-G (b) with dendrograms

У випадку недиференційованого застосування хіміопрепаратів без метаболічної підтримки приріст субшкали емоційного благополуччя (EWB) становив від $19,6 \pm 1,3$ до $19,9 \pm 1,4$ бали у GI (0,95 ДР; $P < 0,01$) та від $18,6 \pm 0,9$ до $19,3 \pm 0,9$ бали у GII (0,95 ДР; $P < 0,01$). У той час, у GIII після року лікування відмічено покращення до $20,7 \pm 0,8$ бали (0,95 ДР; $P < 0,01$), а в GIV групі – до $20,9 \pm 0,8$ б. (0,95 ДР; $P < 0,01$). У випадку диференційованого застосування хіміотерапевтичних препаратів з метаболічною підтримкою сумарний бал за опитувальником FACT-G склав $77,8 \pm 0,9$ бали в GIII (0,95 ДР; $P < 0,01$) та $77,9 \pm 0,8$ бали в GIV (0,95 ДР; $P < 0,01$), що значно перевищує значення $72,2 \pm 1,2$ бали в групі порівняння (0,95 ДР; $P < 0,01$). Втім, також перевищило GII – $71,6 \pm 0,9$ бали (0,95 ДР; $P < 0,01$).

Методика кластеризації дозволила сегментарно дослідити кількісні зміни показників EORTC (рис. 2, а) [28]. Таким чином були створені 3 функціональні кластери ($P < 0,01$) (табл. 3).

In the case of undifferentiated chemotherapy without metabolic support, the emotional well-being (EWB) subscale increased from $19,6 \pm 1,3$ to $19,9 \pm 1,4$ points in GI (0,95% CI; $P < 0,01$) and from $18,6 \pm 0,9$ to $19,3 \pm 0,9$ points in GII (0,95 CI; $P < 0,01$). Meanwhile, in GIII, after a year of treatment, an improvement to $20,7 \pm 0,8$ points was noted (0,95 CI; $P < 0,01$), and in the GIV group, it increased to $20,9 \pm 0,8$ points (0,95 CI; $P < 0,01$).

In contrast, with the differential use of chemotherapy drugs along with metabolic support, the total score according to the FACT-G questionnaire was $77,8 \pm 0,9$ points in GIII (0,95 CI; $P < 0,01$) and $77,9 \pm 0,8$ points in GIV (0,95 CI; $P < 0,01$), significantly exceeding the value of $72,2 \pm 1,2$ points in the control group (0,95 CI; $P < 0,01$). Moreover, it also surpassed GII, which scored $71,6 \pm 0,9$ points (0,95 CI; $P < 0,01$).

The clustering technique enabled a segmented investigation of quantitative changes in EORTC indicators (Fig. 2, a) [28]. As a result, three functional clusters were identified ($P < 0,01$) (Table 3).

Таблиця 3. Результати формування кластерів показників EORTC QLQ-C30 за ієрархією:

(1) фізично-соціальне функціонування; (2) емоційно-психологічне функціонування; (3) симптоматичний
Table 3. The results of the formation of the clusters of the EORTC QLQ-C30 parameters according to the hierarchy:
 (1) physical social functioning; (2) emotional psychological functioning; (3) symptomatic

Сформовані ієрархічні кластери / Hierarchical clusters formed					
Phys. & Soc. Func. (1)*	PF	RF	CF	SF	–
Emo. & Psych. Func. (2)*	EF	FA	PA	FI	–
Treat. Sympt. (3)*	NV	SL	AR	CO	DI

Примітка: *0,95 ДР; $P < 0,01$.

Note: *0,95 CI; $P < 0,01$.

Отже, можна стверджувати, що кластер 1 представив групу ознак, пов'язаних з фізичним і соціальним функціонуванням. Загалом, група GIV показала найбільше поліпшення показників всіх субшкал серед інших груп після 6 і 12 місяців лікування проти групи порівняння (рис. 3).

Cluster 1 appears to encompass traits associated with physical and social functioning. Overall, group GIV exhibited the most significant improvement across all subscales compared to the other groups after 6 and 12 months of treatment when compared to the control group (Fig. 3).

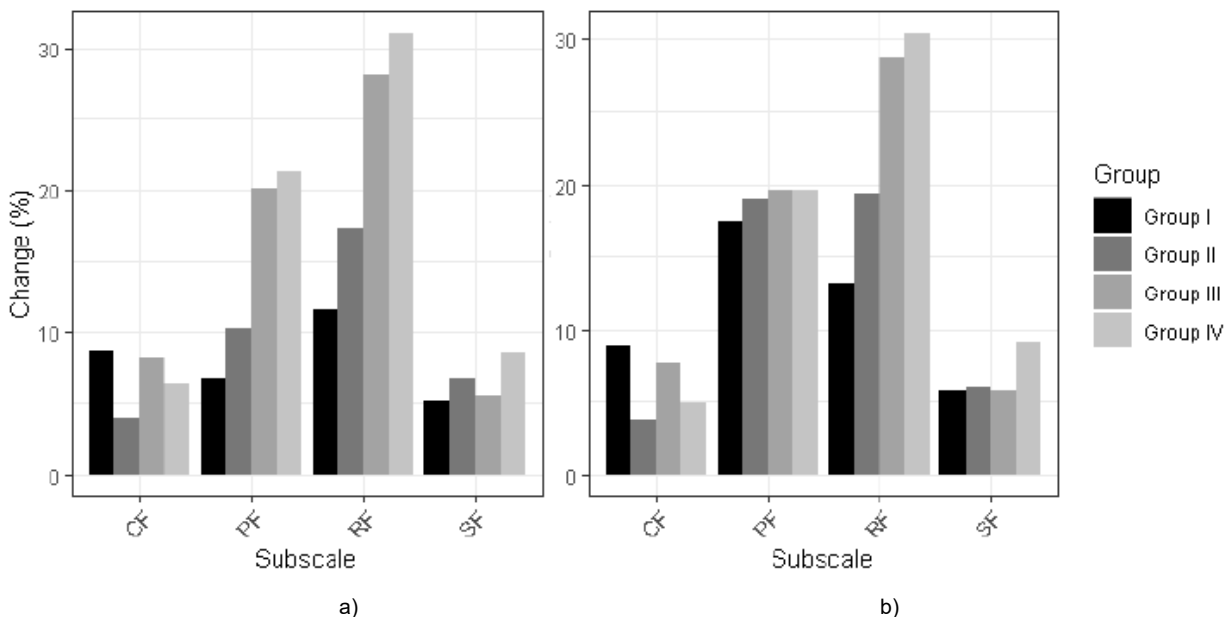


Рис. 3. Зміни показників кластера 1 протягом 6 (а) та 12 (б) місяців лікування, (%)
Fig. 3. Changes in indicators of cluster 1 during 6 (a) and 12 (b) months of treatment, (%)

Кластер 2 відповідав емоційному та психологічному функціонуванню і включав субшкали, які асоцію-

Cluster 2 seems to correspond to emotional and psychological functioning, encompassing subscales rela-

ють з емоційним стресом та психологічним самопочуттям. Група GIV дійсно показала найкращі результати, за нею група GIII, і група GII була третьою найбільш ефективною клінічною групою проти групи порівняння в кластері 2 (рис. 4).

ted to emotional stress and psychological well-being. GIV demonstrated the most favorable performance, followed by GIII, while GII ranked third among the clinical groups in terms of effectiveness compared to the control group within cluster 2 (see Figure 4).

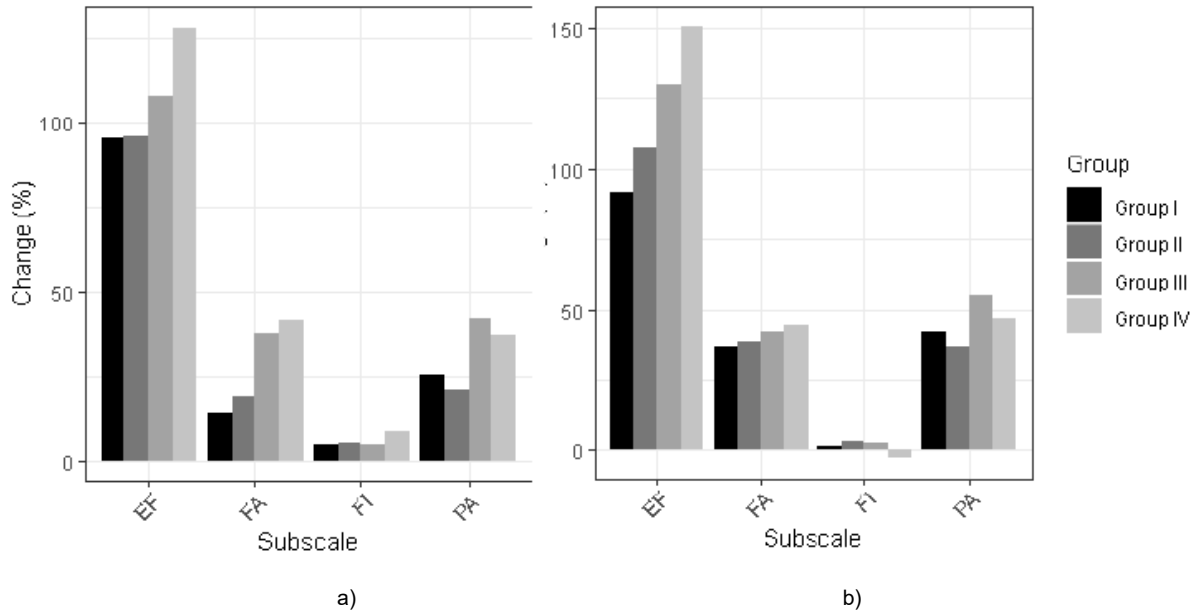


Рис. 4. Зміни показників кластера 2 протягом 6 (а) та 12 (б) місяців лікування, (%)
Fig. 4. Changes in indicators of cluster 2 during 6 (a) and 12 (b) months of treatment, (%)

Кластер 3 може представляти симптоми та негативні ефекти медичних втручань, які впливають на ЯЖ під час лікування (рис. 5).

Cluster 3 likely represents symptoms and adverse effects of medical interventions that impact QoL during treatment (Fig. 5).

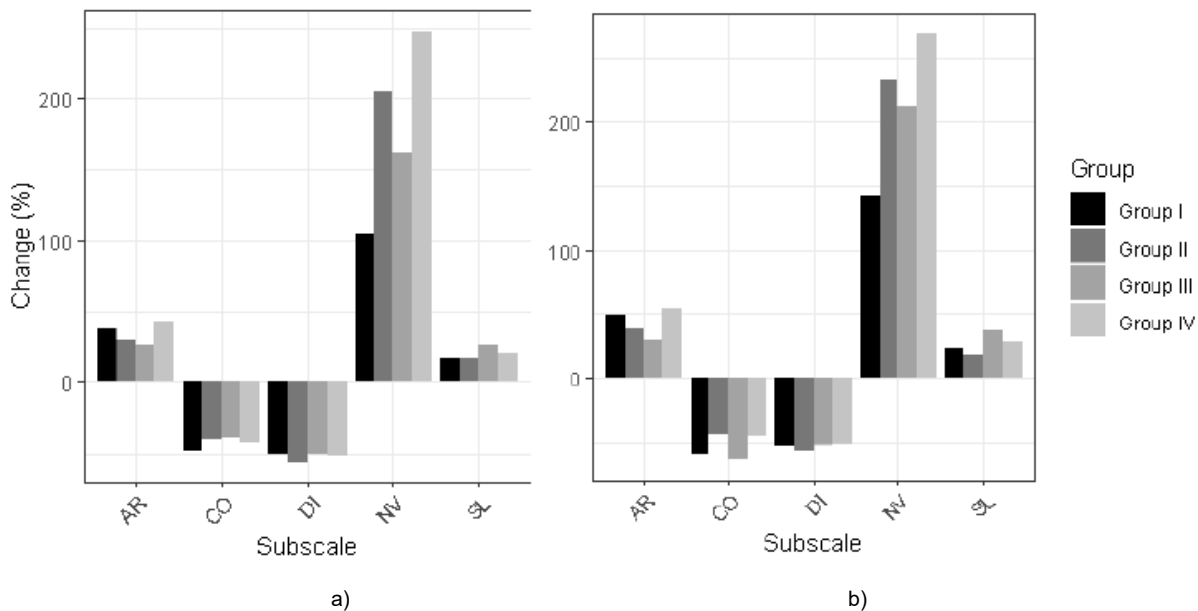


Рис. 5. Зміни показників кластера 3 протягом 6 (а) та 12 (б) місяців лікування, (%)
Fig. 5. Changes in indicators of cluster 3 during 6 (a) and 12 (b) months of treatment, (%)

Отже, на підставі визначених змін показників кожної субшкали у кластері 3, група GIII в цілому показала найкращі результати. Група GIV також показала перспективні результати, незважаючи на менші зміни, порівняно з GIII.

Based on the identified changes in the indicators of each subscale within cluster 3, GIII generally exhibited the most favorable results. However, GIV also demonstrated promising outcomes, albeit with somewhat smaller changes compared to GIII.

Різниця у прирості показників EORTC між групами GII-IV та групою порівняння надала важливе

The difference in EORTC score gain between GII-IV and controls offers valuable insight into the effectiveness

уявлення про ефективність диференційованого підходу до лікування РЯ. У групі порівняння, де застосовувалися хіміопрепарати без метаболічної підтримки, також спостерігався незначний приріст субшкали EWB та сумарного бала за опитувальником FACT-G. Однак в досліджуваних групах, де застосовувалася терапія, диференційована з метаболічною підтримкою, приріст цих показників був істотно вищим. При цьому період збереження позитивного клінічного ефекту на ЯЖ зберігається не менше 12 місяців (0,95 ДР; $P < 0,01$).

Клінічні дані також підтверджують ці висновки, демонструючи тенденцію, що хворі, які отримували диференційовану терапію, мали значне поліпшення у фізичному та емоційному функціонуванні, а також зменшення вираженості побічних ефектів, порівняно з пацієнтками, які отримували стандартне лікування [8, 10, 27, 29, 30].

Результати дослідження свідчать, що диференційований підхід до лікування РЯ, який враховує індивідуальні особливості пацієток та забезпечує метаболічну підтримку, може значно покращити клінічні результати та ЯЖ хворих у порівнянні зі стандартними терапевтичними режимами.

of a differentiated approach to OC treatment. In the control group, which received chemotherapy without metabolic support, there was a slight increase in the emotional well-being (EWB) subscale and the total score of the FACT-G questionnaire. However, in the experimental groups where differentiated therapy with metabolic support was employed, the increase in these indicators was significantly higher. Moreover, the positive clinical effect on QoL was sustained for at least 12 months (0,95 CI; $P < 0,01$).

The clinical data further corroborate these findings, indicating a trend where patients who underwent differentiated therapy experienced notable improvements in physical and emotional functioning, alongside a reduction in the severity of side effects, compared to patients who received standard treatment [8, 10, 27, 29, 30].

The study results suggest that a differentiated approach to OC treatment, which considers individual patient characteristics and incorporates metabolic support, can lead to significant improvements in clinical outcomes and QoL compared to standard therapeutic regimens.

ВИСНОВКИ

Незважаючи на гетерогенну структуру досліджуваного контингенту за потенціалом адаптаційної відповіді та перенесенням хіміотерапії, диференційованій терапевтичній підхід у лікуванні хворих на РЯ, з урахуванням рівня фармакорезистентності та використання різних стратегій хіміотерапії, виявився ефективним у покращенні ЯЖ пацієток – відновив та підвищив показники за субшкалами фізичного, рольового та емоційного функціонування та втоми пацієток на 8,0–18,5%. Циторедуктивні операції та різні режими хіміотерапії хворих призвели до різних побічних ефектів та симптомів, що варіювалися залежно від застосовуваних методів лікування. Після закінчення активного лікування спостерігалось стійке покращення ЯЖ пацієток, що підкреслює важливість індивідуалізованого підходу з метаболічною підтримкою для досягнення кращих клінічних результатів. Описані відмінності зберігалися протягом 12 місяців після завершення курсу лікування.

CONCLUSIONS

Despite the heterogeneous nature of the patient population in terms of adaptive response potential and chemotherapy transfer, a differentiated therapeutic approach in the treatment of OC has proven effective in enhancing patients' QoL. This approach, which considers the level of pharmacoresistance and employs various chemotherapy strategies, resulted in significant improvements across multiple domains, including physical, role, and emotional functioning, as well as fatigue, with increases ranging from 8 to 18,5%. Different treatment modalities, including cytoreductive surgeries and diverse chemotherapy regimens, led to varying side effects and symptoms among patients. Importantly, a sustained improvement in QoL was observed after the completion of active treatment, underscoring the importance of an individualized approach with metabolic support to achieve better clinical outcomes. These differences persisted for up to 12 months following the conclusion of the treatment course.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer Journal for Clinicians*. 2022. Vol. 68(6). P. 394–424. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. Chandra A., Pius C., Nabeel M. et al. Ovarian cancer: Current status and strategies for improving therapeutic outcomes. *Cancer medicine*. 2019. Vol. 8(16). P. 7018–7031. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.2560>
3. Ferlay J., Ervik M., Lam F. et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. *Lyon, France: International Agency for Research on Cancer*; 2024. URL: <https://gco.iarc.who.int/today>
4. Ferlay J., Ervik M., Lam F. et al. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion Criteria, Highlights from Volume X and the Global Status of Cancer Registration. *International Journal of Cancer*. 2019. Vol. 144(8). P. 1941–1953. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.29670>
5. Stewart C., Ralyea C., Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Seminars Oncology Nursing*. 2019. Vol. 35(2). P. 151–156. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.02.001>
6. La Vecchia C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *European Journal of Cancer Prevention*. 2017. Vol. 269(1). P. 55–62. DOI: <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000217>

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer Journal for Clinicians*. 2022;68(6):394–424. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. Chandra A, Pius C, Nabeel M et al. Ovarian cancer: Current status and strategies for improving therapeutic outcomes. *Cancer medicine*. 2019;8(16): 7018–31. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.2560>
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. *Lyon, France: International Agency for Research on Cancer*; 2024. URL: <https://gco.iarc.who.int/today>
4. Ferlay J, Ervik M, Lam F et al. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion Criteria, Highlights from Volume X and the Global Status of Cancer Registration. *International Journal of Cancer*. 2019;144(8):1941–53. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.29670>
5. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Seminars Oncology Nursing*. 2019;35(2):151–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.02.001>
6. La Vecchia C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *European Journal of Cancer Prevention*. 2017;269(1):55–62. DOI: <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000217>

7. Geng S., Zhang X., Zhu X., Wang Y., Wang Y., Sun Y. Psychological factors increase the risk of ovarian cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2023. Vol. 43(1). 2187573 p. DOI: <https://doi.org/10.1080/01443615.2023.2187573>
8. Рибін А. Результати персоналізованого лікування раку яєчників у хворих з карциноматозом очеревини. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2022. № 7. С. 35–40. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2022.272470>
9. Cortez A.J., Tudre P., Kujawa K.A., Lisowska K.M. Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer Chemotherapy Pharmacology*. 2018. Vol. 81(1). P. 17–38. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3501-8>
10. Bondar O., Rybin A., Patskov A., Varabina A. The quality of life of ovarian cancer patients as an indication of the effectiveness of platinum-based adjuvant chemotherapy. *Georgian Medical News*. 2021. Vol. 320. P.32–36. URL: <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/10608>
11. World Health Organization. *The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL)*. 2012. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIS-HSI-Rev.2012.03>
12. Zamagni C., Tassinari D., Pezzi A. et al. First-line chemotherapy in mucinous epithelial ovarian cancer: A systematic review. *Gynecologic Oncology*. 2019. Vol. 155(2). P. 407–413. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.08.013>
13. Bhat G., Karakasis K., Oza A.M. Measuring Quality of Life in Ovarian Cancer Clinical Trials-Can We Improve Objectivity and Cross Trial Comparisons? *Cancers (Basel)*. 2020. Vol. 12(11). 3296 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12113296>
14. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *EORTC Quality of Life Group*. 2022. URL: <https://qol.eortc.org/>
15. Cella D.F., Tulsky D.S., Gray G. et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *Journal of Clinical Journal*. 2023. Vol. 41(35). P. 5335–5344. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.3.570>
16. Akter S., Rahman M.A., Hasan M.N. et al. Recent Advances in Ovarian Cancer: Therapeutic Strategies, Potential Biomarkers, and Technological Improvements. *Cells*. 2022. Vol. 11(4). 650 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11040650>
17. Lewandowska A., Rudzki G., Lewandowski T. et al. Quality of Life of Cancer Patients Treated with Chemotherapy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020. Vol. 17(19). 6938 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17196938>
18. Jessica St. Laurent et al. Treatment Approaches for Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2024. Vol. 42(2). P. 127–133. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01771>
19. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «онкологія». *МОЗ України № 554 від 17.09.2007 р.* URL: https://zakononline.com.ua/documents/show/46991_486843
20. Колеснік О.О., Рибін А.І. Прогнозування платинорезистентності: від теоретичних моделей до клінічного алгоритму. *Клінічна онкологія*. 2017. № 2. С. 25–27. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/clinonk_2017_2_8
21. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Group. *EORTC Quality of Life Questionnaire Ovarian Cancer Module (QLQ-OV28) [Questionnaire]*. URL: <https://qol.eortc.org/questionnaire/ovarian-cancer-updated-of-qlq-ov28/>
22. Ward Jr J.H. «Hierarchical Grouping to Optimize an Objective Function». *Journal of the American Statistical Association*. 1963. Vol. 8(301). P. 236–244. DOI: <https://doi.org/10.2307/2282967>
23. Anderberg M.R. *Cluster Analysis for Applications*. Academic Press: New York; 1973.
24. Cox T.F. *Medical statistics for cancer research*. 1st edition. NY: Chapman & Hall; 2022. DOI: <https://doi.org/10.1201/9781003041931>
25. Рибін А.І. та ін. Онкогінекологія. *Одеса: ОНМедУ*, 2013. 200 с. URL: <http://repo.odmu.edu.ua:80/xmlui/handle/123456789/1299>
26. Charkhchi P., Cybulski C., Gronwald J., Wong F.O., Narod S.A., Akbari M.R. CA125 and Ovarian Cancer: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)*. 2020. Vol. 12(12). 3730 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12123730>
27. Nebgen D.R., Lu K.H., Bast R.C. Jr. Novel Approaches to Ovarian Cancer Screening. *Current Oncology Reports*. 2019. Vol. 21(8). 75 p. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0816-0>
28. Kourou K., Exarchos K.P., Papaloukas C., Sakaloglou P., Exarchos T., Fotiadis D.I. Applied machine learning in cancer research: A systematic review for patient diagnosis, classification and prognosis. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2021. Vol. 19. P. 5546–5555. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.10.006>
29. Chen Z., Liu Z., Yang H., Liu C., Kong F. Metabolic syndrome and risk of ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2023. Vol. 24(14). 1219827 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1219827>
30. Keyvani V., Farshchian M., Esmaeili S.A. et al. Ovarian cancer stem cells and targeted therapy. *Journal of Ovarian Research*. 2019. Vol. 12. 120 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0588-z>
7. Geng S, Zhang X, Zhu X, Wang Y, Wang Y, Sun Y. Psychological factors increase the risk of ovarian cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2023;43(1):2187573. DOI: <https://doi.org/10.1080/01443615.2023.2187573>
8. Rybin A. Results of personalized treatment of ovarian cancer in patients with peritoneal carcinomatosis. *Women's reproductive health*. 2022;7:35–40. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2022.272470>
9. Cortez AJ, Tudre P, Kujawa KA, Lisowska KM. Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer Chemotherapy Pharmacology*. 2018;81(1):17–38. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3501-8>
10. Bondar O, Rybin A, Patskov A, Varabina A. The quality of life of ovarian cancer patients as an indication of the effectiveness of platinum-based adjuvant chemotherapy. *Georgian Medical News*. 2021;320:32–6. URL: <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/10608>
11. World Health Organization. *The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL)*. 2012. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIS-HSI-Rev.2012.03>
12. Zamagni C, Tassinari D, Pezzi A et al. First-line chemotherapy in mucinous epithelial ovarian cancer: A systematic review. *Gynecologic Oncology*. 2019;155(2):407–13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.08.013>
13. Bhat G, Karakasis K, Oza AM. Measuring Quality of Life in Ovarian Cancer Clinical Trials-Can We Improve Objectivity and Cross Trial Comparisons? *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):3296. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12113296>
14. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *EORTC Quality of Life Group*. 2022. URL: <https://qol.eortc.org/>
15. Cella DF, Tulsky DS, Gray G et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *Journal of Clinical Journal*. 2023;41(35):5335–44. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.3.570>
16. Akter S, Rahman MA, Hasan MN et al. Recent Advances in Ovarian Cancer: Therapeutic Strategies, Potential Biomarkers, and Technological Improvements. *Cells*. 2022;11(4):650. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11040650>
17. Lewandowska A, Rudzki G, Lewandowski T et al. Quality of Life of Cancer Patients Treated with Chemotherapy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(19):6938. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17196938>
18. Jessica St. Laurent et al. Treatment Approaches for Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(2):127–33. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01771>
19. On the approval of protocols for the provision of medical care in the specialty «oncology». *Ministry of Health of Ukraine No. 554 dated 17.09.2007*. (In Ukrainian). URL: https://zakononline.com.ua/documents/show/46991_486843
20. Kolesnik OO, Rybin AI. Prediction of platinum resistance: from theoretical models to a clinical algorithm. *Clinical Oncology*. 2017;2:25–7. (In Ukrainian). URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/clinonk_2017_2_8
21. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Group. *EORTC Quality of Life Questionnaire Ovarian Cancer Module (QLQ-OV28) [Questionnaire]*. URL: <https://qol.eortc.org/questionnaire/ovarian-cancer-updated-of-qlq-ov28/>
22. Ward Jr JH. «Hierarchical Grouping to Optimize an Objective Function». *Journal of the American Statistical Association*. 1963;8(301):236–44. DOI: <https://doi.org/10.2307/2282967>
23. Anderberg MR. *Cluster Analysis for Applications*. Academic Press: New York; 1973.
24. Cox TF. *Medical statistics for cancer research*. 1st edition. NY: Chapman & Hall; 2022. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.1201/9781003041931>
25. Rybin AI et al. *Oncogynecology*. *Odesa: ONMedU*, 2013;200. (In Ukrainian). URL: <http://repo.odmu.edu.ua:80/xmlui/handle/123456789/1299>
26. Charkhchi P, Cybulski C, Gronwald J, Wong FO, Narod SA, Akbari MR. CA125 and Ovarian Cancer: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12):3730. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12123730>
27. Nebgen DR, Lu KH, Bast RC Jr. Novel Approaches to Ovarian Cancer Screening. *Current Oncology Reports*. 2019;21(8):75. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0816-0>
28. Kourou K, Exarchos KP, Papaloukas C, Sakaloglou P, Exarchos T, Fotiadis DI. Applied machine learning in cancer research: A systematic review for patient diagnosis, classification and prognosis. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2021;19:5546–55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.10.006>
29. Chen Z, Liu Z, Yang H, Liu C, Kong F. Metabolic syndrome and risk of ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2023;24(14):1219827. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1219827>
30. Keyvani V, Farshchian M, Esmaeili SA et al. Ovarian cancer stem cells and targeted therapy. *Journal of Ovarian Research*. 2019;12:120. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0588-z>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

На наступних етапах катамнестичного спостереження важливо дослідити вплив довготривалого лікування на якість життя хворих на рак яєчників у зв'язку з можливими пізніми побічними ефектами та їх впливом на функціонування. Крім цього, дослідження має розширити наше розуміння важливості психосоціальної підтримки та її впливу на поліпшення якості життя цієї категорії пацієнок.

Future research should focus on investigating the long-term impact of treatment on the quality of life of ovarian cancer patients, particularly in relation to potential late side effects and their influence on functioning. Additionally, there is a need to expand our understanding of the significance of psychosocial support and its role in enhancing the quality of life among this patient population. These investigations will provide valuable insights into optimizing patient care and support strategies for individuals with ovarian cancer.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

The authors declare no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Financed by the state budget of Ukraine

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Соколов Віктор Миколайович – завідувач кафедри променевої діагностики, терапії та радіаційної медицини і онкології Одеського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Тініста, буд. 8, м. Одеса, Україна, 65009;

е-mail: viktor.sokolov@onmedu.edu.ua

моб.: +38 (050) 316-15-46

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, редагування та затвердження рукопису.

Бондар Олександр Вадимович – професор кафедри променевої діагностики, терапії та радіаційної медицини і онкології Одеського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Тініста, буд. 8, м. Одеса, Україна, 65009;

е-mail: ovbondar@gmail.com

моб.: +38 (066) 658-86-89

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, редагування рукопису.

Рибін Андрій Ігорович – професор кафедри променевої діагностики, терапії та радіаційної медицини і онкології Одеського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Тініста, буд. 8, м. Одеса, Україна, 65009;

е-mail: Andriy.Rybin@gmail.com

моб.: + 38 (067) 785-25-49

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, аналіз та інтерпретація даних, підготовка та редагування рукопису.

Соколов Данило Вікторович – клінічний інженер Одеського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Тініста, буд. 8, м. Одеса, Україна, 65009;

е-mail: d.v.sokolov.corr@outlook.com

моб.: +38 (095) 346-48-10

Внесок автора: збір, аналіз та інтерпретація даних, підготовка рукопису.

Sokolov Viktor Mykolayovych – Head of Department of Radiation Diagnostics, Therapy and Radiation Medicine and Oncology Odesa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 8 Tinista Str., Odessa, Ukraine, 65009;

е-mail: viktor.sokolov@onmedu.edu.ua

tel.: +38 (050) 316-15-46

Author's contribution: concept and study design, manuscript editing and approval.

Bondar Oleksandr Vadimovich – Professor of Department of Radiation Diagnostics, Therapy and Radiation Medicine and Oncology Odesa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 8 Tinista Str., Odessa, Ukraine, 65009;

е-mail: ovbondar@gmail.com

tel.: +38 (066) 658-86-89

Author's contribution: concept and study design, manuscript editing.

Rybin Andriy Igorovich – Professor of Department of Radiation Diagnostics, Therapy and Radiation Medicine and Oncology Odesa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 8 Tinista Str., Odessa, Ukraine, 65009;

е-mail: Andriy.Rybin@gmail.com

tel.: + 38 (067) 785-25-49

Author's contribution: concept and study design, data analysis and interpretation, manuscript preparation and editing.

Sokolov Danylo Viktorovich – Clinical engineer Odesa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 8 Tinista Str., Odessa, Ukraine, 65009;

е-mail: d.v.sokolov.corr@outlook.com

tel.: +38 (095) 346-48-10

Author's contribution: data collection, analysis and interpretation, manuscript preparation.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
04.03.2024

Отримано після рецензування
Received after review
10.04.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
11.06.2024

Опубліковано
Published
18.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.231-243>
УДК: 615.27:574.113



Радіопротекторна активність ліпосомальної композиції кверцетину при гострому радіаційному синдромі (експериментальне дослідження)

Узленкова Н.Є.¹, <https://orcid.org/0000-0001-7617-4187>, e-mail: nuzlenkova@gmail.com
Григор'єва Г.С.², <https://orcid.org/0009-0009-5079-4295>, e-mail: ggrygor@gmail.com
Скоробогатова Н.Г.¹, <https://orcid.org/0000-0002-6655-1716>, e-mail: skornataliya@gmail.com
Кривко А.І.¹, <https://orcid.org/0000-0002-3384-8177>, e-mail: alevtyna.tkachenko@gmail.com
Леонова І.О.¹, <https://orcid.org/0009-0007-6850-9830>, e-mail: ira.al.leonova@gmail.com
Конахович Н.Ф.², <https://orcid.org/0009-0007-3682-6719>, e-mail: natalikonakhovych@gmail.com
Краснопольський Ю.М.², <https://orcid.org/0000-0003-3469-5827>, e-mail: yuriykrasnopolsky@gmail.com
Ядловський О.Є.², <https://orcid.org/0000-0001-9650-8375>, e-mail: yadlovskiy.oleg@gmail.com

¹Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

²Державна установа «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

Radioprotective activity of the liposomal composition of quercetin in acute radiation syndrome (experimental study)

Uzlenkova N.Ye.¹, <https://orcid.org/0000-0001-7617-4187>, e-mail: nuzlenkova@gmail.com
Grygoryeva A.S.², <https://orcid.org/0009-0009-5079-4295>, e-mail: ggrygor@gmail.com
Skorobogatova N.G.¹, <https://orcid.org/0000-0002-6655-1716>, e-mail: skornataliya@gmail.com
Kryvko A.I.¹, <https://orcid.org/0000-0002-3384-8177>, e-mail: alevtyna.tkachenko@gmail.com
Leonova I.O.¹, <https://orcid.org/0009-0007-6850-9830>, e-mail: ira.al.leonova@gmail.com
Konakhovich N.F.², <https://orcid.org/0009-0007-3682-6719>, e-mail: natalikonakhovych@gmail.com
Krasnopolsky Yu.M.², <https://orcid.org/0000-0003-3469-5827>, e-mail: yuriykrasnopolsky@gmail.com
Yadlovsky O.Ye.², <https://orcid.org/0000-0001-9650-8375>, e-mail: yadlovskiy.oleg@gmail.com

¹State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

²State Organization «Institute for Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Ключові слова:

радіопротектор, гострий радіаційний синдром, кверцетин, ліпосомальна система транспорту.

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Цілеспрямований пошук нових ефективних радіопротекторних засобів, особливо серед сполук з антиоксидантними властивостями, залишається актуальним. З цього погляду уваги заслуговує кверцетин, який має високу специфічну активність до оксидативного стресу (цитується як «універсальний антиоксидант»). Відома транспортна ліпосомальна композиція кверцетину, яка значно покращує його біодоступність та становить основу ліцензованого препарату «Ліпофлавіон®», але досі радіопротекторні властивості цього препарату не досліджувалися.

Мета роботи – вперше позиціонувати ліпофлавіон як радіопротектор на підставі дослідження радіозахисної активності в гострому експерименті з тотальним опроміненням щурів.

Матеріали та методи. Модель гострого радіаційного синдрому (ГРС) у щурів здійснювали шляхом короткочасного двобічного опромінення всього тіла на лінійному прискорювачі CLINAC (6 MeV) у поглинутих дозах 5,5 і 7,0 Гр. Контрольних щурів піддавали псевдоопроміненню. Для досліджень використовували тест-зразок ліпофлавіону. ЛФ (1,5 мг/мл) вводили за 30 хв до опромінення через хвостову вену. Тварини контрольних груп отримували внутрішньовенні ін'єкції фізіологічного розчину. Експериментальних тварин випадковим чином розподіляли у групи: група 1 – не опромінений контроль (інтактні тварини);

Для кореспонденції:

Узленкова Наталія Євгенівна
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», лабораторія протирадіаційних препаратів і клітинних технологій;
вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: nuzlenkova@gmail.com

© Узленкова Н.Є., Григор'єва Г.С., Скоробогатова Н.Г., Кривко А.І., Леонова І.О., Конахович Н.Ф., Краснопольський Ю.М., Ядловський О.Є., 2024

група 2 – контроль опромінення у дозі 5,5 Гр ($O_{5,5}$); група 3 – тварини, опромінені у дозі 5,5 Гр з введенням ЛФ (ЛФ + $O_{5,5}$); група 4 – контроль опромінення у дозі 7,0 Гр ($O_{7,0}$); група 5 – тварини, опромінені у дозі 7,0 Гр з введенням ЛФ (ЛФ + $O_{7,0}$). Визначали клінічні ознаки ГРС, загальну виживаність та середню тривалість життя (СТЖ) загинув тварин. Визначали профілі летальності («піки смертності») за розрахунком сумарної загибелі тварин (у відсотках) у певні часові періоди розгортання ГРС. У гематологічних дослідженнях ЛФ вводили за 24 год до опромінення і далі двічі на тиждень протягом 4 тижнів після опромінення. Гематологічні показники контролювали на 3-тю, 7-му, 14-ту і 21-шу добу після опромінення.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що профілактичне введення ліпофлавонолу за 30 хв. до опромінення у дозах 5,5 і 7,0 Гр, які становили $LD_{20/30}$ і $LD_{73,3/30}$, підвищувало 30-добову виживаність опромінених тварин до 90 і 40%, порівняно з 80 і 26,7% в опроміненому контролі та змінювало профіль радіаційної загибелі тварин у моделі ГРС. Радіозахисна активність ліпофлавонолу реалізувалася у відсутності ранньої та пізньої загибелі опромінених тварин, а також виживаності 40% тварин з $LD_{73,3/30}$ протягом понад 30 днів після опромінення.

Профілактично-лікувальне застосування ліпофлавонолу попереджало розвиток вираженої лейкопенії та тромбоцитопенії та сприяло більш швидкому та стійкому відновленню еритроцитів в період розгортання ГРС. Протягом періоду спостереження найпереконливіший радіозахисний ефект ліпофлавонолу визначався у тварин при дозі опромінення $LD_{73,3/30}$.

Висновки. Результати досліджень обґрунтовують радіопротекторну активність ліпофлавонолу при ГРС та визначають нові підходи до використання препарату «Ліпофлавонол®» як ефективного фармакологічного терапевтичного засобу для радіаційного захисту при гострому опроміненні.

Для цитування:

Узленкова Н.Є., Григор'єва Г.С., Скоробогатова Н.Г., Кривко А.І., Леонова І.О., Конахович Н.Ф., Краснопольський Ю.М., Ядловський О.Є. Радіопротекторна активність ліпосомальної композиції кверцетину при гострому радіаційному синдромі (експериментальне дослідження). *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2024. Т. 32. № 2. С. 231–243. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.231-243>

Key words:

radioprotector, acute radiation syndrome, quercetin, liposomal transport system.

For correspondence:

Uzlenkova Nataliia Yevhenivna
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Laboratory of Anti-radiation Drugs and Cellular Technologies;
82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: nuzlenkova@gmail.com

© Uzlenkova N.Ye., Grygoryeva A.S., Skorobogatova N.G., Kryvko A.I., Leonova I.O., Konakhovich N.F., Krasnopolsky Yu.M., Yadlovsky O.Ye., 2024

ABSTRACT

Background. The targeted search for new effective radioprotective agents, especially among compounds with antioxidant properties, remains relevant. Among them, quercetin which has a high specific activity against oxidative stress (cited as a «universal antioxidant») deserves attention. The transport liposomal composition of quercetin, which significantly improves its bioavailability and is the basis of the licensed drug «Lipoflavon®» (LF), is known, but the radioprotective properties of this drug have not been studied.

The purpose of the work is to position Lipoflavon as a radioprotector for the first time based on the study of radioprotective activity in an acute experiment with total irradiation of rats.

Materials and methods. The rat model of acute radiation syndrome (ARS) was carried out by short-term bilateral total body irradiation (TBI) on a CLINAC (6 MeV) linear accelerator at doses of 5.5 and 7.0 Gy. The control rats were sham-irradiated. The test sample of LF was used for the studies. LF (1.5 mg/mL) was administered to rats 30 min before TBI through the tail vein. The control TBI rats were injected with physiological saline. Experimental rats were randomly assigned into groups as follows: group 1 – non-irradiated control (intact animals); group 2 – irradiated control at a dose of 5.5 Gy ($TBI_{5,5}$); group 3 – irradiation at a dose of 5.5 Gy with administration of LF (LF + $TBI_{5,5}$); group 4 – irradiated control at a dose of 7.0 Gy ($TBI_{7,0}$); group 5 – irradiation at a dose of 7.0 Gy with administration of LF (LF + $TBI_{7,0}$). Clinical characteristics of ARS, overall survival, and the mean survival time of the dead animals were determined. The profiles of lethality («peaks of death») were calculated as total rat lethality (%) in certain time periods of the ARS. In hematological studies, LF was administered 24 h prior to TBI and twice a week the next 4 weeks after TBI. The hematological parameters were monitored on days 3, 7, 14 and 21 after TBI.

Results. It was established that prophylactic LF administered 30 min before TBI at doses of 5.5 and 7.0 Gy, which were $LD_{20/30}$ and $DL_{73,3/30}$, increased the 30-day survival rate of the irradiated rats to 90 and 40% respectively, compared to 80 and 26.7% in irradiated control, and changed the radiation lethality profile of the rats in the model of ARS. The radioprotective activity of LF manifested in the form of the absence of early and late peaks of death of the irradiated rats and the survival time of more than 30 days after the treatment in 40% of rats with $LD_{73,3/30}$. Prophylactic and therapeutic administration of LF prevented development of severe leukopenia and thrombocytopenia and contributed to a more rapid and sustained

recovery of erythrocytes during the period of ARS. The most efficient radioprotective therapeutic effect of LF was observed in rats with a dose of LD_{73.3/30}.

Conclusions. The results of the study substantiate the radioprotective activity of Lipoflavon in ARS and help develop the new approaches to using the licensed drug «Lipoflavon®» as an effective pharmacological therapeutic agent for radiation protection in acute radiation.

For citation:

Uzlenkova NYe, Grygoryeva AS, Skorobogatova NG, Kryvko AI, Leonova IO, Konakhovich NF, Krasnopolsky YuM, Yadlovsky OYe. Radioprotective activity of the liposomal composition of quercetin in acute radiation syndrome (experimental study). *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2024;32(2):231–243. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.231-243>

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України», в якому Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» брала участь, «Фармако-математичний прогноз та експериментальне обґрунтування протизапальної дії drug delivery systems кверцетину», номер державної реєстрації 0123U101201, фундаментальна, термін виконання 2023–2025 рр., керівники – директор Державної установи «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України», доктор біологічних наук, професор О.Є. Ядловський, заступник директора з наукової роботи Державної установи «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України», доктор хімічних наук Г.С. Григор'єва.

Relationship with academic programs, plans and themes

The article is a fragment of the research project of State Organization «Institute for Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» «Pharmaco-mathematical prediction and experimental substantiation of the anti-inflammatory effect of quercetin drug delivery systems», in which State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» participated; state registration number: 0123U101201, fundamental, period for performance: 2023–2025, led by the Head of State Organization «Institute for Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Doctor of Biological Sciences, Professor O.Ye. Yadlovsky, Deputy Director for Scientific Work, Doctor of Chemical Sciences G.S. Grigorieva.

ВСТУП

На сьогодні залишається актуальним цілеспрямований пошук нових ефективних радіопротекторних засобів для превентивної фармакотерапії у радіаційних медичних технологіях, що включають променеви терапію, а також можливого запобігання летальним ефектам радіації при опроміненні високими дозами у радіаційних інцидентах та аваріях [1, 2].

Відомо, що у механізмах фізіологічної дії іонізуючого випромінювання провідну роль відіграє генерація пошкоджувальних вільних радикалів (активних киснево-радикальних сполук). Це зумовлює позитивний прогноз для проектування радіозахисних систем на основі сполук з антиоксидантними властивостями [3]. Серед таких уваги заслуговує кверцетин (3,3',4',5,7-пентаоксифлавонон) природний флавоноїд з політропними фармакологічними проявами, які пов'язані з високою специфічною активністю до оксидативного стресу (цитуються як «універсальний антиоксидант») [4–8].

Однак субстанція кверцетину має низьку біодоступність (менше 5%), що обмежує її клінічну трансляцію та обґрунтовує перспективність створення транспортних форм кверцетину відповідно до наративу «Систем доставки ліків» [9].

Нині відома транспортна ліпосомальна композиція кверцетину [10, 11], яка становить основу ліцензованого препарату «Ліпофлавонон®» [12]. Наразі ліпо-

INTRODUCTION

The targeted search for new effective radioprotective agents for preventive pharmacotherapy in radiation medical technologies that include radiation therapy, as well as possible prevention of the lethal radiation effects at high doses of irradiation in radiation-related incidents and accidents, remains relevant as of today [1, 2].

It is known that the generation of damaging free radicals (active oxygen radical compounds) has a leading role in the mechanisms of physiological effects of ionizing radiation. It contributes to a positive prognosis for the design of radioprotective systems based on compounds with antioxidant properties [3]. Among these compounds, quercetin (3,3',4',5,7-pentaoxyflavone), which is a natural flavonoid with polytropic pharmacological effects associated with high specific activity under oxidative stress (cited as a «universal antioxidant»), deserves attention [4–8].

However, the substance of quercetin has low bioavailability (less than 5%) that limits its clinical translation and makes it necessary to design transport forms of quercetin according to the narrative of «Drug delivery systems» [9].

The transport liposomal composition of quercetin [10, 11], which is the basis of the licensed drug «Lipoflavon®» (LF) [12], is known. It is currently used as a cardioprotector in complex pharmacotherapy of acute myocardial infarction, angina pectoris, and cardiomyopathy due

флавоон використовують як кардіопротектор у комплексній фармакотерапії гострого інфаркту міокарда, стенокардії та кардіоміопатії внаслідок поліхіміотерапії раку молочної залози як препарат з антиоксидантними та протизапальними властивостями [13]. Незважаючи на це, радіопротекторні властивості в спектрі фармакологічної активності ліпофлавоону не досліджувалися.

Мета роботи – вперше позиціонувати ліпофлавоон як радіопротектор на підставі дослідження радіозахисної активності в гострому експерименті з тотальним опроміненням щурів.

to polychemotherapy of breast cancer as a drug with antioxidant and anti-inflammatory properties [13]. Nevertheless, radioprotective properties in the spectrum of pharmacological activity of LF have not been studied.

The objective of this work is to position Lipoflavon as a radioprotector for the first time based on the study of radioprotective activity in an acute experiment with total irradiation of rats.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Всі експерименти на тваринах проводились під контролем Комітету з медичної етики Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» відповідно до міжнародних принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1998 р.) та норм медичної біоетики згідно із Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Київ, 2006 р.).

Для досліджень використовували безпородних білих щурів-самок масою тіла 180–200 г. Щури знаходилися в стандартних умовах виварію на стандартному комерційному раціоні.

Модель гострого радіаційного синдрому (ГРС) у щурів здійснювали шляхом короточасного двобічного опромінення всього тіла на лінійному прискорювачі CLINAC (6 MeV) (Varian Medical System, Inc., Пало-Альто, Каліфорнія, США) у поглинутих дозах 5,5 і 7,0 Гр. Щурів опромінювали в спеціальному пластиковому боксі розміром (15 × 15) см і висотою 7,5 см з отворами для вентиляції при кімнатній температурі. Відстань «джерело – об'єкт» дорівнювала 100 см, а потужність дози в центрі пластикового боксу становила 0,76 Гр/хв з ефективною енергією $E_{ef} = 6,0$ MeV. Видача дози була відкалібрована за допомогою універсального дозиметра UNIDOS в комплекті з іонізаційною камерою TW 30001-2127. Похибка вимірювання експозиційної дози опромінення становила $\pm 4\%$. Контрольних щурів піддавали псевдоопроміненню.

Для досліджень використовували тест-зразок ліпофлавоону (серія 11301321, виробник «Фармстандарт-Біолік»). Ліпофлавоон (ЛФ) використовували в емульсійній композиції стандартного лецитину (фосфатидилхоліну) 550 мг, кверцетину 15 мг і лактози моногідрату як допоміжної речовини, в стерильному 0,9% розчині натрію хлориду. Якісну та кількісну ідентифікацію кверцетину в складі емульсії ЛФ проводили незалежними фізико-хімічними методами з визначенням розміру ліпосом та їх дисперсності в емульсії (до 90% ліпосом розміром 180–200 нм) [12].

Емульсію ЛФ у дозі 1,5 мг/мл вводили через хвостову вену у режимі радіопротектора за 30 хв до опромінення. Тварини контрольних груп отримували внутрішньовенні ін'єкції фізіологічного розчину.

Експериментальних тварин випадковим чином розподіляли на такі групи: група 1 – неопромінений контроль (інтактні тварини); група 2 – контроль опромінення у дозі 5,5 Гр ($O_{5,5}$); група 3 – тварини,

All animal experiments were carried out under the control of the Committee for Medical Ethics of State Organization «Grigoriev Institute of Medical Radiology and Oncology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine» in accordance with the international principles of «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes» (Strasbourg, 1998) and norms of biomedical ethics according to the Law of Ukraine «On the Protection of Animals from Cruelty» (Kyiv, 2006).

Female outbred albino rats with a body weight of 180–200 g were used for the study. The rats were housed under standard conditions in the vivarium and had standard commercial diets.

The rat model of acute radiation syndrome (ARS) was carried out by short-term bilateral total body irradiation (TBI) on a CLINAC (6 MeV) linear accelerator (Varian Medical System, Inc., Palo Alto, CA, USA) at doses of 5.5 and 7.0 Gy. The rats were irradiated in a special plastic box with dimensions of 15 × 15 cm and a height of 7.5 cm with openings for ventilation at room temperature. The source-object distance was 100 cm and the dose rate in the center of the plastic box was 0.76 Gy/min with effective energy $E_{ef} = 6.0$ MeV. The dose delivery was calibrated with a UNIDOS universal dosimeter in combination with an ionization chamber TW 30001-2127. The measurement error of the exposure dose of irradiation was $\pm 4\%$. The control rats were sham irradiated.

The test sample of Lipoflavone (LF series 11301321, manufactured by «Pharmstandard-Biolik») was used in the study. LF was used in an emulsion composition of 550 mg standard lecithin (phosphatidylcholine), 15 mg quercetin, and lactose monohydrate as an auxiliary substance in a sterile physiological solution. Qualitative and quantitative identification of quercetin in LF emulsion composition was carried out with independent physico-chemical methods and determination of the size of the liposomes and their dispersion in emulsion (up to 90% of liposomes with a size of 180–200 nm) [12].

The emulsion of LF at a dose of 1.5 mg/mL was administered to rats through the tail vein 30 min before TBI. The control TBI rats were injected with physiological saline.

Experimental rats were randomly assigned into groups as follows: group 1 – non-irradiated control (intact animals); group 2 – irradiated control at a dose of 5.5 Gy ($TBI_{5,5}$); group 3 – irradiation at a dose of 5.5 Gy with administration of LF (LF + $TBI_{5,5}$);

опромінені у дозі 5,5 Гр з введенням ЛФ (ЛФ + $O_{5,5}$); група 4 – контроль опромінення у дозі 7,0 Гр ($O_{7,0}$); група 5 – тварини, опромінені у дозі 7,0 Гр з введенням ЛФ (ЛФ + $O_{7,0}$). За протоколами досліджень, схваленими Вченою радою Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» визначали клінічні ознаки ГРС, загальну виживаність та середню тривалість життя (СТЖ) загиблих тварин з розрахунком медіани (Me) та 75 і 25% перцентилів виживаності (дні, в які виживали 50, 75 і 25% опромінених щурів) за аналізом «кривих виживаності» Каплана–Майєра. Визначали профілі летальності («піки смертності») за розрахунком сумарної загибелі тварин (у відсотках, %) у певні часові періоди розгортання ГРС. Щоденні спостереження за опроміненими тваринами проводили протягом 30 днів після опромінення.

У гематологічних дослідженнях ЛФ вводили у профілактично терапевтичному режимі за 24 год. до опромінення і далі двічі на тиждень протягом 4 тижнів після опромінення. Гематологічні показники контролювали на 3-тю, 7-му, 14-ту і 21-шу добу після опромінення. Зразки периферичної крові (20 мкл) збирали з хвостової вени щура у пробірці з EDTA (Sarstedt, Newton, NC, США) для автоматичного підрахунку лейкоцитів, тромбоцитів і еритроцитів на гематологічному аналізаторі RT-7600 (Rayto, Китай).

При статистичному аналізі використовували не-параметричний критерій Манна–Уїтні та критерій Фішера, різницю між кривими виживаності оцінювали за допомогою логарифмічного рангового тесту за допомогою статистичного програмного забезпечення SigmaStat 5.0 (Systat Software Inc., США). Всі дані представляли як середнє значення та стандартне відхилення ($M \pm m$). Різницю між досліджуваними параметрами вважали статистично достовірною при значенні $p < 0,05$.

group 4 – irradiated control at a dose of 7.0 Gy ($TBI_{7,0}$); group 5 – irradiation at a dose of 7.0 Gy with administration of LF (LF + $TBI_{7,0}$).

According to the study protocols that were approved by the Academic Council of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», clinical features of ARS, overall survival, and mean survival time of the dead animals were calculated with median, as well as the 75th and 25th percentiles of survival rate (days on which 50, 75, and 25% of irradiated rats survived), which were calculated with Kaplan–Meier analysis of «survival curves». The profiles of lethality («peaks of death») were calculated as total rat lethality (%) in certain time periods of the ARS. The daily monitoring of irradiated rats was performed for 30 days after irradiation.

In hematological studies, LF was administered prophylactically 24 h prior to TBI and twice a week the next 4 weeks after TBI. The hematological parameters were monitored on days 3, 7, 14 and 21 after irradiation. The peripheral blood samples (20 μ l) were collected from the rat tail vein in EDTA tubes (Sarstedt, Newton, NC, USA) to automatically count leukocytes, platelets, and erythrocytes on a hematology analyzer RT-7600 (Rayto, China).

In statistical analysis, the nonparametric Mann–Whitney test and the Fisher's test were used. The difference between the survival curves was estimated using the log rank test and SigmaStat 5.0 statistical software (Systat Software Inc., USA). All the data were presented as mean and standard deviation ($M \pm m$). The difference between the studied parameters was considered statistically significant at a value of $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

У ході розвитку ГРС при тотальному опроміненні у дозах 5,5 і 7,0 Гр смертність тварин за 30 днів динамічних спостережень становила відповідно $LD_{20/30}$ і $LD_{73,3/30}$ (табл. 1).

The lethality of rats with ARS and total irradiation at doses of 5.5 and 7.0 Gy over 30 days of dynamic follow-up was $LD_{20/30}$ and $LD_{73,3/30}$ respectively (Table 1).

Таблиця 1. Вплив ліпофлавоу на показники смертності щурів при тотальному опроміненні у дозах 5,5 і 7,0 Гр
Table 1. The effect of LF on the rat lethality in the total body irradiation at doses of 5.5 and 7.0 Gy

Група / N	Дослід / Groups	n	n1	n2	Смертність за 30 днів, % The lethality over 30 days, %	PTMФ PFisher's test
2	$O_{5,5}$ $TBI_{5,5}$	15	3	12	$20,0 \pm 5,9$	0,024
3	ЛФ + $O_{5,5}$ LF + $TBI_{5,5}$	20	2	12	$10,0 \pm 2,5$	0,040
4	$O_{7,0}$ $TBI_{7,0}$	15	11	4	$73,3 \pm 8,2$	0,090
5	ЛФ + $O_{7,0}$ LF + $TBI_{7,0}$	20	12	8	$60,0 \pm 5,7$	0,071

Примітки:

n – загальна кількість щурів;
 n1 – кількість щурів, що загинули;
 n2 – кількість щурів, що вижили.

Notes:

n – total number of rats;
 n1 – number of rats that died;
 n2 – number of rats that survived.

Введення ЛФ перед опроміненням у сублетальній дозі 5,5 Гр ($LD_{20/30}$) визначило статистично значиме зниження смертності в 2,0 рази. За тотального опромінення у мінімальній абсолютно летальній дозі 7,0 Гр ($LD_{73,3/30}$) використання ЛФ зумовило зниження смертності в 1,2 рази, порівняно з такою в опроміненому контролі, хоча такі зміни не були вірогідними.

Радіозахисний ефект ЛФ при дозі 7,0 Гр був значущим за впливом на подовження середньої тривалості життя (СТЖ) до $(10,3 \pm 0,74)$ діб, порівняно із $(8,71 \pm 0,64)$ днями в опроміненому контролі (табл. 2). При цьому за тотального опромінення у дозі 5,5 Гр ефект введення ЛФ у режимі радіопротектора проявляється лише як тенденція.

The administration of LF before irradiation at a sublethal dose of 5.5 Gy ($LD_{20/30}$) determined a statistically significant decrease in lethality by 2.0 times. In cases of total irradiation at a minimal absolutely lethal dose of 7.0 Gy ($LD_{73,3/30}$), the use of LF led to a decrease in lethality by 1.2 times, compared to the irradiated control, although these changes were not significant.

The radioprotective effect of LF at a dose of 7.0 Gy had a significant impact on the increase of the mean survival time up to 10.3 ± 0.74 days, compared to 8.71 ± 0.64 days in the irradiated control (Table 2). In total irradiation at a dose of 5.5 Gy, the effect of administration of LF as a radioprotector emerges only as a tendency.

Таблиця 2. Вплив ЛФ на показники СТЖ щурів при тотальному опроміненні у дозах 5,5 і 7,0 Гр

Table 2. The effect of the administration of LF on the mean survival time in the total body irradiation at doses of 5.5 and 7.0 Gy

Група / N	Дослід / Groups	n	n1	n2	СТЖ, доба The mean survival time, days	P Манна-Уїтні P Mann-Whitney
2	$O_{5,5}$ $TBI_{5,5}$	15	3	12	$10,5 \pm 1,02$	0,533
3	ЛФ + $O_{5,5}$ LF + $TBI_{5,5}$	20	2	12	$11,0 \pm 1,21$	0,108
4	$O_{7,0}$ $TBI_{7,0}$	15	11	4	$8,71 \pm 0,64$	0,061
5	ЛФ + $O_{7,0}$ LF + $TBI_{7,0}$	20	12	8	$10,3 \pm 0,74$	0,233

Примітки:

n – загальна кількість щурів;
 n1 – кількість щурів, що загинули;
 n2 – кількість щурів, що вижили.

Notes:

n – total number of rats;
 n1 – number of rats that died;
 n2 – number of rats that survived.

Дані аналізу «кривих виживаності» Каплана-Майєра наглядно демонстрували ефективність радіопротекторного впливу ЛФ за зниженням смертності тварин у динаміці ГРС та покращенням показників виживаності між 6-ю та 30-ю добами після опромінення (рис. 1, 2).

The radioprotective activity of LF was demonstrated by the Kaplan-Meier analysis of «survival curves» (Figs. 1 and 2). Kaplan-Meier analysis indicated that the administration of LF reduced the lethality caused by TBI over time of ARS and improved survival rate of irradiated rats between days 6 and 30.

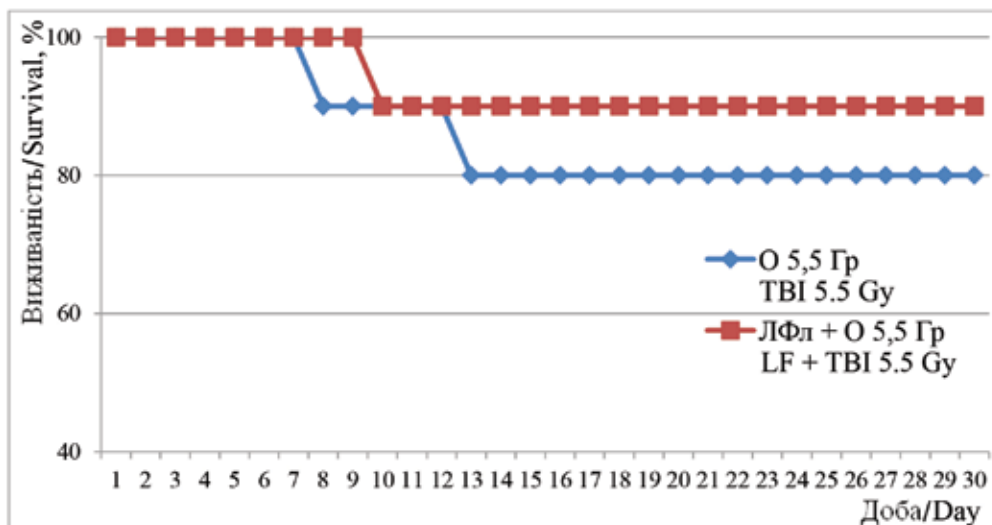


Рис. 1. «Крива виживаності» щурів при уведенні ліпофлавонолу за тотального опромінення у дозі 5,5Гр
Fig 1. «Survival curve» of rats with administration of Lipoflavon and the total body irradiation at a dose of 5.5 Gy

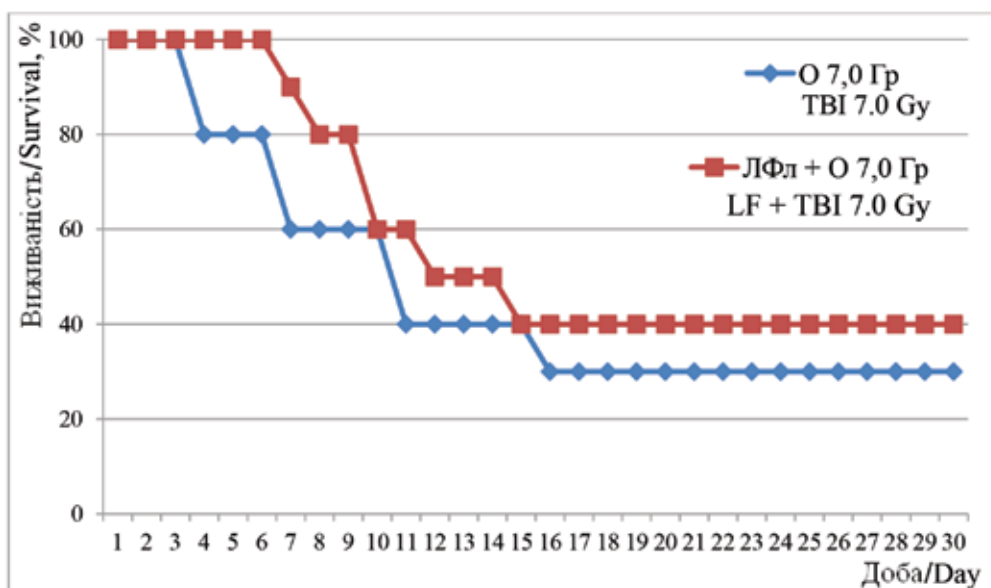


Рис. 2. «Крива виживаності» щурів при уведенні ліпофлавоу за тотального опромінення у дозі 7,0 Гр
Fig 2. «Survival curve» of rats with administration of Lipoflavon and the total body irradiation at a dose of 7.0 Gy

При введенні ЛФ виживаність тварин, опромієних у дозі 5,5 Гр зростала до 90%, у дозі 7,0 Гр до 40%, порівняно з 80% і 26,7% в опромінену контролі, відповідно. Аналіз «кривих виживаності» дозволив також оцінити терміни ранньої та пізньої загибелі тварин за медіаною (Me) та 75% і 25% процентилями виживаності (табл. 3).

The administration of LF led to the increase in survival of the rats irradiated at a dose of 5.5 Gy to 90% and to 40% for those irradiated at a dose of 7.0 Gy, compared to 80% and 26.7% in the irradiated control, respectively. The analysis of «survival curves» also allowed time periods of early and late death of the rats to be assessed according to the Median (Me) and 75th and 25th percentiles of the survival (Table 3).

Таблиця 3. Вплив ЛФ на медіану та процентилі виживаності щурів після тотального опромінення у дозах 5,5 і 7,0 Гр
Table 3. The effect of the administration of LF on the median and percentile of survival rate of the rats in the total body irradiation at doses of 5.5 and 7.0 Gy

Група / N	Дослід Groups	n	n1	n2	Вживаність, % / The survival rate, %		
					75 %	50 %	25 %
2	O _{5,5} TBI _{5,5}	15	3	12	> 30	> 30	> 30
3	ЛФ + O _{5,5} LF + TBI _{5,5}	20	2	12	> 30	> 30	> 30
4	O _{7,0} TBI _{7,0}	15	11	4	6,2	8,5	10,0
5	ЛФ + O _{7,0} LF + TBI _{7,0}	20	12	8	9,2	12,5	> 30

Примітки:

n – загальна кількість щурів;
 n1 – кількість щурів, що загинули;
 n2 – кількість щурів, що вижили.

Notes:

n – total number of rats;
 n1 – number of rats that died;
 n2 – number of rats that survived.

Показово, що відповідно до радіопротекторного впливу на СТЖ, саме за дози опромінення 7,0 Гр ЛФ суттєво покращував показники ранньої та пізньої загибелі тварин (виживаність, доба: Me – 12,5, 75% – 9,2, 25% – > 30), порівняно з опроміненим контролем (виживаність, доба: Me – 8,5, 75% – 6,2, 25% – 10,0) (таблиця 3).

Цьому спостереженню відповідав профіль промежевої загибелі («піки смертності»), тобто сумарної

It is telling that according to the radioprotective effect on the mean survival time, the administration of LF significantly improved the parameters of early and late death of rats, particularly irradiated at 7.0 Gy (survival, day: Me – 12.5, 75% – 9.2, 25% – > 30), compared to those in the irradiated control (Me – 8.5, 75% – 6.2, 25% – 10.0) (Table 3).

This study had a profile of radiation lethality («peaks of death»), i.e., total rat lethality in certain time periods

смертності тварин у певні часові періоди розгортання основних клінічних проявів ГРС (табл. 4).

of development of the main clinical symptoms of the ARS (Table 4).

Таблиця 4. Вплив ЛФ на смертність щурів у певний період часу після тотального опромінення у дозах 5,5 і 7,0 Гр
Table 4. The effect of the administration of LF on the rat lethality after the total body irradiation at doses of 5.5 and 7.0 Gy

Група / N	Дослід Groups	Смертність тварин на часовий період, % / The rat lethality,%					
		0-5 день 0-5 day	6–9 день 6–9 day	10–12 день 10–12 day	13–15 день 13–15 day	16–20 день 16–20 day	21–30 день 21–30 day
2	O _{5,5} ТВІ _{5,5}	10	0	0	10	0	0
3	ЛФ + O _{5,5} LF + ТВІ _{5,5}	0	0	10	0	0	0
4	O _{7,0} ТВІ _{7,0}	10	20	30	0	13,3	0
5	ЛФ + O _{7,0} LF + ТВІ _{7,0}	0	20	20	20	0	0

Так, спостерігали ранню загибель на 1-шу – 5-ту добу (I пік) від кишкового синдрому, основна загибель тварин, опроміненних у дозі 7,0 Гр, відбувалася на 6–9-ту добу і 10–12-ту добу (II і III піки) від «кістково-мозкової» форми ГРС у результаті виснаження кісткового мозку та гематологічних розладів. Крім того, спостерігалася пізня загибель на 16–20-ту добу (V пік) внаслідок гематологічних та імунологічних порушень.

Радіозахисна активність ЛФ проявилася у відсутності ранньої (I пік) та пізньої (V пік) загибелі, а також виживаності 40% тварин, опроміненних у дозі 7,0 Гр, протягом понад 30 діб після опромінення.

Відомо, що гематологічний синдром ГРС безпосередньо пов'язаний з летальністю при опроміненні у дозах від 1 до 10 Гр [1]. У нашому дослідженні встановленим радіозахисним проявам ЛФ відповідав характер достовірного впливу на гематологічні показники опроміненних тварин. За даними дослідження було доведено ефективність профілактично-лікувального уведення ЛФ щодо системного попередження цитопенії та покращення гематологічних показників у гострий період розвитку ГРС. Так, гостра лейкопенія внаслідок розгортання ГРС проявлялась вже на 3-ту добу після опромінення та зберігалась до 21-го дня спостереження, за максимального зниження рівню лейкоцитів на 7 добу (табл. 5).

Введення ЛФ значною мірою попереджало падіння кількості лейкоцитів протягом важливих перших кількох днів гострого періоду ГРС. На 7-му та 14-ту добу рівень лейкоцитів стабільно зростав відносно контрольованого опромінення відповідно у 2,3 та 1,2 рази при дозі 5,5 Гр, та у 4,0 та 2,9 рази при дозі 7,0 Гр, а також на 21-шу добу стабілізувався до рівня інтактних тварин.

Тромбоцитопенічна реакція при ГРС проявлялася, починаючи з 14-ї доби, коли кількість тромбоцитів знижувалася до мінімального рівня й потім, на 21-шу добу залишалася значно зниженою у 2,0 рази при дозі 5,5 Гр, та 2,3 рази при дозі 7,0 Гр (табл. 6). Введення ЛФ за профілактично-лікувальною схемою зменшувало ступінь тромбоцитопенії на 14-ту добу, що виражалось у вірогідному підвищенні кількості тромбоцитів у крові відповідно у 1,6 та 1,4 рази, порівняно із опроміненим контролем. На 21-шу добу кількість тромбоцитів відновлювалася до норми у тварин, опроміненних у дозі 5,5 Гр, та залишалася достовірно вищою у 1,4 рази у тварин, опроміненних у дозі 7,0 Гр.

Thus, there was early death on days 1–5 (I peak) from intestinal syndrome. The death of rats irradiated at a dose of 7.0 Gy mainly occurred from 6–9 days and 10–12 days (II and III peaks) from hematological syndrome of ARS as a result of bone marrow depletion hematological disorders. In addition, late death was observed on day 16–20 (V peak) as a result of hematological and immunological disorders.

With the administration of LF, there was no early (I peak) and late (V peak) death. Moreover, 40% of rats irradiated at a dose 7.0 Gy survived for more than 30 days after irradiation.

It is known that the hematological syndrome of ARS is directly associated with lethality in the irradiation at doses from 1 to 10 Gy [1]. In our study, the radioprotective effect of LF had a significant effect on the hematological parameters of the irradiated rats. According to the data of our study, the effectiveness of LF in prophylactic and therapeutic administration was proven as it contributed to systemic prevention of cytopenia and improvement of the hematological parameters in the acute period of ARS. Thus, acute leukopenia as a result of ARS developed on day 3 already and persisted until day 21 with a maximum decline in the leukocyte count on day 7 (Table 5).

The administration of LF significantly prevented a drop of leukocyte count over the crucial first few days of the acute period of ARS. On days 7 and 14, the leukocyte level was steadily growing, compared to the irradiated control by 2.3 and 1.2 times at a dose of 5.5 Gy and by 4.0 and 2.9 times at a dose of 7.0 Gy, respectively, and it was stabilized to the level of non-irradiated rats on day 21.

Thrombocytopenia manifested starting from day 14 of ARS when the platelet count was slowly decreasing to a minimum level and then on day 21, it remained reduced by 2.0 times at a dose of 5.5 Gy and by 2.3 times at a dose of 7.0 Gy (Table 6). The LF in prophylactic and therapeutic administration reduced the severity of thrombocytopenia and on day 14, the platelet count was significantly higher: it increased by 1.6 and 1.4 times, compared to the irradiated control. On day 21, the platelet level was restored to a normal range in rats with a dose of 5.5 Gy and remained significantly higher by 1.4 times in rats with a dose of 7.0 Gy

Таблиця 5. Показники лейкоцитів у крові за тотального опромінення щурів у дозах 5,5 і 7,0 Гр та введення ліпофлакону
Table 5. The effect of the administration of LF on the leukocyte count of the rats after the total body irradiation at doses of 5.5 and 7.0 Gy

Термін (доба) Days	n	Лейкоцити × 10 ⁹ /л The leukocytes × 10 ⁹ /L				
		Опромінення / TBI		ЛФ + опромінення + ЛФ / LF + TBI + LF		
		M ± m	P	M ± m	P	P1
Доза опромінення O _{5,5} / Dose of 5.5 Gy						
Інтактні тварини Non-irradiated control	14	5,15 ± 0,24				
3	6	2,14 ± 0,13	0,001	2,27 ± 0,19	0,001	0,585
7	6	1,37 ± 0,10	0,001	3,15 ± 0,20	0,001	0,014
14	6	2,28 ± 0,15	0,001	3,39 ± 0,2	0,001	0,054
21	5	4,91 ± 0,17	0,097	5,98 ± 0,25	0,059	0,168
Доза опромінення O _{7,0} / Dose 7.0 Gy						
Інтактні тварини Non-irradiated control	14	5,15 ± 0,24				
3	6	2,43 ± 0,10	0,001	2,59 ± 0,12	0,001	0,088
7	6	0,39 ± 0,03	0,001	1,57 ± 0,07	0,001	0,048
14	6	0,95 ± 0,04	0,001	2,71 ± 0,15	0,001	0,032
21	5	3,01 ± 0,08	0,021	4,98 ± 0,21	0,488	0,061

Примітки:

P – порівняння з інтактним контролем;
 P1 – порівняння з контрольним опроміненням.

Notes:

P – comparison with non-irradiated control;
 P1 – comparison with irradiated control.

Таблиця 6. Показники тромбоцитів у крові за тотального опромінення щурів у дозах 5,5 і 7,0 Гр та введення ліпофлакону
Table 6. The effect of the administration of LF on the platelet count of the rats after the total body irradiation at doses of 5.5 and 7.0 Gy

Термін (доба) Days	n	Тромбоцити × 10 ⁹ /л The platelets × 10 ⁹ /L				
		Опромінення / TBI		ЛФ + опромінення + ЛФ / LF + TBI + LF		
		M ± m	P	M ± m	P	P1
Доза опромінення O _{5,5} / Dose of 5.5 Gy						
Інтактні тварини Non-irradiated control	14	682 ± 38				
3	6	678 ± 41	0,958	698 ± 29	0,801	0,699
7	6	557 ± 34	0,068	558 ± 44	0,079	0,993
14	6	277 ± 21	0,001	452 ± 40	0,021	0,049
21	5	343 ± 23	0,001	544 ± 31	0,167	0,030
Доза опромінення O _{7,0} / Dose of 7.0 Gy						
Інтактні тварини Non-irradiated control	14	682 ± 38				
3	6	672 ± 34	0,876	618 ± 31	0,326	0,276
7	6	558 ± 454	0,079	654 ± 53	0,694	0,157
14	6	297 ± 36	0,001	440 ± 40	0,042	0,024
21	5	298 ± 35	0,001	421 ± 28	0,031	0,059

Примітки:

P – порівняння з інтактним контролем;
 P1 – порівняння з контрольним опроміненням.

Notes:

P – comparison with non-irradiated control;
 P1 – comparison with irradiated control.

При розгортанні ГРС кількість еритроцитів знижувалася повільніше та на 3-ту і 7-му добу не було

The erythrocyte count in irradiated rats was decreasing slower and no significant difference with the non-

виявлено істотної різниці з неопроміненим контролем (табл. 7). Достовірні зміни починалися лише з 14-ї доби, та на 21-шу добу рівень еритроцитів в опромінених тварин знижувався відповідно у 1,4 і 1,9 рази, порівняно з інтактним контролем. Профілактично-лікувальне введення ЛФ призвело до статистично значущого зростання на 14-ту та 21-шу добу рівня еритроцитів у 1,2 та 1,5 рази у тварин, опромінених у дозі 7,0 Гр (табл. 7).

irradiated rats was identified on days 3 and 7 of ARS (Table 7). Significant changes were observed starting from day 14, and on day 21, the erythrocyte count in irradiated rats decreased by 1.4 and 1.9 times, respectively, compared to the non-irradiated control. Prophylactic and therapeutic administration of LF led to a significant increase in the erythrocyte count on days 14 and 21 by 1.2 and 1.6 times, compared to the rats irradiated at a dose of 7.0 Gy (Table 7).

Таблиця 7. Показники еритроцитів у крові за тотального опромінення щурів у дозах 5,5 і 7,0 Гр та введення ліпофлаону
Table 7. The effect of the administration of LF on erythrocyte count of the rats after the total body irradiation at doses of 5.5 and 7.0 Gy

Термін (доба) Days	n	Еритроцити × 10 ¹² /л The erythrocytes × 10 ¹² /L				
		Опромінення / TBI		ЛФ + опромінення + ЛФ / LF + TBI + LF		
		M ± m	P	M ± m	P	P1
Доза опромінення O _{5,5} / Dose of 5.5 Gy						
Інтактні тварини Non-irradiated control	14	8,31 ± 0,24				
3	6	8,18 ± 0,25	0,468	8,01 ± 0,15	0,562	0,963
7	6	8,03 ± 0,25	0,167	7,98 ± 0,37	0,425	0,961
14	6	6,97 ± 0,20	0,054	7,01 ± 0,17	0,059	0,134
21	5	5,81 ± 0,21	0,048	5,96 ± 0,21	0,024	0,627
Доза опромінення O _{7,0} / Dose of 7.0 Gy						
Інтактні тварини Non-irradiated control	14	8,31 ± 0,24				
3	6	7,99 ± 0,28	0,190	8,23 ± 0,38	0,807	0,605
7	6	7,04 ± 0,25	0,153	7,93 ± 0,23	0,163	0,723
14	6	5,13 ± 0,20	0,041	6,15 ± 0,20	0,168	0,052
21	5	4,34 ± 0,22	0,033	6,74 ± 0,41	0,051	0,048

Примітки:

P – порівняння з інтактним контролем;
 P1 – порівняння з контрольним опроміненням.

Notes:

P – comparison with non-irradiated control;
 P1 – comparison with irradiated control.

Отже, ліпофлапон сприяв більш швидкому та стійкому відновленню гематологічних показників у тварин, які зазнали летального опромінення. Причому радіозахисний ефект ЛФ протягом періоду спостереження був найпереконливішим при дозі опромінення LD_{73,3/30}.

Таким чином, отримані дані дозволили вперше встановити радіопротекторну активність ліпофлаону в моделі ГРС та позиціонувати препарат як радіозахисний засіб для підвищення стійкості до високих доз іонізуючого випромінювання.

Thus, LF contributed to a more rapid and sustained recovery of hematological parameters of the lethally irradiated rats. Moreover, the radioprotective activity of LF was the most effective at a dose of LD_{73,3/30} over the whole follow-up period.

Thus, the obtained data allowed the radioprotective activity of LF in the model of ARS to be determined for the first time and the drug to be positioned as a radioprotective agent for increasing resistance to high doses of ionizing radiation.

ВИСНОВКИ

CONCLUSIONS

Вперше встановлено радіозахисні властивості у спектрі фармакологічної активності препарату «Ліпофлапон» як ліпосомальної системи транспорту кверцетину.

Профілактичне введення ліпофлаону за гострого опромінення у дозах LD_{20/30} і LD_{73,3/30} підвищувало 30-добову виживаність та змінювало профіль радіаційної загибелі тварин у моделі ГРС. Радіозахисна активність ліпофлаону реалізувалася у відсутності

The radioprotective properties of the licensed drug «Lipoflavon®» as a liposomal transport system of quercetin in the spectrum of pharmacological activity were established for the first time.

The prophylactic administration of Lipoflavon in acute exposure at the doses of LD_{20/30} and LD_{73,3/30} increased 30-day survival and changed the radiation lethality profile of the rats in the model of ARS. The radioprotective activity of Lipoflavon manifested in the form of

ранньої та пізньої загибелі із подовженням термінів виживаності у 40% тварин з ДЛ_{73,3/30'} понад 30 діб після опромінення.

Профілактично-лікувальне застосування ліпофлаону попереджало розвиток вираженої лейкопенії і тромбоцитопенії та сприяло захисту клітин еритроцитів у крові тварин у період розгортання ГРС.

Результати досліджень обґрунтовують нові підходи до використання препарату «Ліпофлаон®» як ефективного фармакологічного терапевтичного засобу радіаційного захисту при гострому опроміненні.

absence of early and late death with an increase in the overall survival time in 40% of rats with LD_{73,3/30'} for more than 30 days after irradiation.

The prophylactic and therapeutic use of Lipoflavon prevented development of severe leukopenia and thrombocytopenia and contributed to a more rapid and sustained recovery of erythrocytes in rats with ARS.

The results of the study substantiate the new approaches to using the licensed drug «Lipoflavon®» as an effective pharmacological therapeutic agent for radiation protection in acute radiation.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Liu L., Liang Z., Ma Sh., Li L., Liu X. Radioprotective countermeasures for radiation injury. *Molecular medicine reports*. 2023. Vol. 27, № 3. 66 p. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2023.12953>
- Montoro A., Obrador E., Mistry D., Forte G.I., Bravata V. et al. Radioprotectors, Radiomitigators and Radiosensitizers. In *Radiobiology Textbook*. 2023. P. 571–628. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031-18810-7_11
- Xu D., Hu M.J., Wang Y.Q., Cui Y.L. Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application. *Molecules*. 2019. Vol. 24, № 6. 1123 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24061123>
- Hasnat H., Shompa S.A., Islam M.M., Alam S., Richi F.T. et al. Flavonoids: A treasure house of prospective pharmacological potentials. *Heliyon*. 2024. Vol. 10, № 6. e27533 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27533>
- Carrillo-Martinez E.J., Flores-Hernández F.Y., Salazar-Montes A.M., Nario-Chaidez H.F., Hernández-Ortega L.D. Quercetin, a Flavonoid with Great Pharmacological Capacity. *Molecules*. 2024. Vol. 29, № 5. 1000 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules29051000>
- Wang G., Wang Y., Yao L., Gu W., Zhao Sh. et al. Pharmacological Activity of Quercetin: An Updated Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2022. Vol. 2022. 12 p. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/3997190>
- Ulusoy H.G., Sanlier N. A minireview of quercetin: from its metabolism to possible mechanisms of its biological activities. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2020. Vol. 60, № 19. P. 3290–3303. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1683810>
- Beara I., Simin N., Pintač D., Majkić T., Bekvalac K. et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of quercetin and its derivatives. *Journal of Functional Food*. 2018. Vol. 40, № 1. P. 68–75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.10.047>
- Tiwari G., Tiwari R., Sriwastawa B., Bhati L., Pandey S. et al. Drug delivery systems: An updated review. *International journal of pharmaceutical investigation*. 2012. Vol. 2. P. 2–11. DOI: <https://doi.org/10.4103/2230-973X.96920>
- Стефанов О.В., Григор'єва Г.С., Коначович Н.Ф., Краснополський Ю.М., Соловйов А.І. Спосіб отримання ліпосомального засобу, що містить кверцетин: пат. України UA № 76393. опубл. 17.07.2013, *Бюл. № 7*.
- Григор'єва Г.С., Краснополський Ю.М., Коначович Н.Ф., Пасечнікова Н.В. Спосіб отримання фармакологічно активного ліпосомального засобу, що містить кверцетин: пат. України № UA 111762., опубл. 10.06.2016, *Бюл. № 11*.
- Ліпофлаон® (Lipoflavon). Інструкція. РП UA/3581/01/01. URL: <https://compendium.com.ua/dec/268166>
- Papakyriakopoulou P., Velidakis N., Valsami K.G., Korakianitis I., Kadoglou N. Potential Pharmaceutical Applications of Quercetin in Cardiovascular Diseases. *Pharmaceuticals*. 2022. Vol. 15, № 8. 1019 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph15081019>

REFERENCES

- Liu L., Liang Z., Ma Sh., Li L., Liu X. Radioprotective countermeasures for radiation injury. *Molecular medicine reports*. 2023;27(3):66. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2023.12953>
- Montoro A., Obrador E., Mistry D., Forte G.I., Bravata V. et al. Radioprotectors, Radiomitigators and Radiosensitizers. In *Radiobiology Textbook*. 2023;571–628. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031-18810-7_11
- Xu D., Hu MJ, Wang YQ, Cui YL. Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application. *Molecules*. 2019;24(6):1123. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24061123>
- Hasnat H, Shompa SA, Islam MM, Alam S, Richi FT et al. Flavonoids: A treasure house of prospective pharmacological potentials. *Heliyon*. 2024;10(6):e27533. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27533>
- Carrillo-Martinez EJ, Flores-Hernández FY, Salazar-Montes AM, Nario-Chaidez HF, Hernández-Ortega LD. Quercetin, a Flavonoid with Great Pharmacological Capacity. *Molecules*. 2024;29(5):1000. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules29051000>
- Wang G, Wang Y, Yao L, Gu W, Zhao Sh et al. Pharmacological Activity of Quercetin: An Updated Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2022;2022:12. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/3997190>
- Ulusoy HG, Sanlier N. A minireview of quercetin: from its metabolism to possible mechanisms of its biological activities. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2020;60(19):3290–3303. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1683810>
- Beara I, Simin N, Pintač D, Majkić T, Bekvalac K et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of quercetin and its derivatives. *Journal of Functional Food*. 2018;40(1):68–75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.10.047>
- Tiwari G, Tiwari R, Sriwastawa B, Bhati L, Pandey S et al. Drug delivery systems: An updated review. *International journal of pharmaceutical investigation*. 2012;26:2–11. DOI: <https://doi.org/10.4103/2230-973X.96920>
- Stefanov OV, Hryhor'eva GS, Konakhovich NF, Krasnopolskiy YM, Solovoyov AI. The method of obtaining a liposomal agent containing quercetin: pat. of Ukraine UA № 76393. publ. 17.07.2013, *Bul. № 7*. (In Ukrainian).
- Grigoreva GS, Krasnopolskiy YM, Konakhovich NF, Pasechnikova NV. The method of obtaining a pharmacologically active liposomal agent containing quercetin: pat. of Ukraine № UA 111762., publ. 10.06.2016, *Bull. № 11*. (In Ukrainian).
- Lipoflavon® (Lipoflavon). *Instruction. RP UA/3581/01/01*. (In Ukrainian). URL: <https://compendium.com.ua/dec/268166>
- Papakyriakopoulou P, Velidakis N, Valsami KG, Korakianitis I, Kadoglou N. Potential Pharmaceutical Applications of Quercetin in Cardiovascular Diseases. *Pharmaceuticals*. 2022;15(8):1019. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph15081019>

Перспективи подальших досліджень

В перспективі ліпофлаон може мати потенціал як радіозахисний засіб для зменшення побічних ефектів променевої терапії. Подальше вивчення механізмів та радіозахисної ефективності ліпофлаону в режимах опромінення, що використовуються в променевій терапії, дозволить уточнити значення ЛФ у сфері радіаційного захисту.

Prospects for further research

In the future, Lipoflavon may have potential as a radioprotective drug for reducing the adverse effects of radiotherapy. Further research on the mechanisms and effectiveness of radioprotective activity of Lipoflavon in radiation regimens used in radiation therapy will allow the value of licensed drug «Lipoflavon®» in the field of radiation protection to be estimated.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Financed by the state budget of Ukraine

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Узленкова Наталія Євгенівна – кандидат біологічних наук, завідувачка лабораторії протирадіаційних препаратів і клітинних технологій Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: nuzlenkova@gmail.com
моб. +38 (097) 511-31-84

Внесок автора: постановка радіобіологічної моделі та проведення радіобіологічних досліджень, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті.

Григор'єва Ганна Савівна – доктор хімічних наук, заступник директора з наукової роботи Державної установи «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України»; вул. Антона Цедіка, буд. 14, м. Київ, Україна, 03057;

e-mail: ggrygor@gmail.com
моб. +38 (067) 402-65-72

Внесок автора: розробка концепту дослідження, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті.

Скоробогатова Наталія Григорівна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник лабораторії протирадіаційних препаратів і клітинних технологій Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: skornataliya@gmail.com
моб. +38 (096) 766-80-83

Внесок автора: підбір літературних джерел та аналіз інформації, статистична обробка даних.

Кривко Алевтина Ігорівна – молодший науковий співробітник лабораторії протирадіаційних препаратів і клітинних технологій Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: alevtyna.tkachenko@gmail.com
моб. +38 (093) 414-18-37

Внесок автора: проведення радіобіологічного експерименту, підготовка ілюстративного матеріалу до статті.

Леонова Ірина Олександрівна – інженер 1 категорії лабораторії протирадіаційних препаратів і клітинних технологій Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: ira.al.leonova@gmail.com
моб. +38 (066) 995-09-30

Внесок автора: підготовка зразків крові та проведення гематологічних досліджень.

Uzlenkova Nataliya Yevhenivna – Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Antiradiation Drugs and Cellular Technologies of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82 Hryhoriya Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: nuzlenkova@gmail.com
tel.: +38 (097) 511-31-84

Author's contribution: establishing the radiobiological model and conducting radiobiological research, analysis of the obtained results, writing the text of the article.

Grygoryeva Anna Savivna – Doctor of Chemical Sciences, Deputy Director for Research of State Organization «Institute for Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 14 Anton Tsedik Str., Kyiv, Ukraine, 03057;

e-mail: ggrygor@gmail.com
tel.: +38 (067) 402-65-72

Author's contribution: conceptualization of the research, analysis of the obtained results, writing the text of the article.

Skorobogatova Nataliia Grygorivna – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of the Laboratory of Antiradiation Drugs and Cellular Technologies of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82 Hryhoriya Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: skornataliya@gmail.com
tel.: +38 (096) 766-80-83

Author's contribution: selection of literary sources, analysis of information, statistical data processing.

Kryvko Alevtyna Ihorivna – Junior Researcher of the Laboratory of Antiradiation Drugs and Cellular Technologies of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82 Hryhoriya Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: alevtyna.tkachenko@gmail.com
tel.: +38 (093) 414-18-37

Author's contribution: conducting the radiobiological experiment, preparation of illustrative material for the article.

Leonova Iryna Oleksandrivna – Category 1 engineer of the Laboratory of Antiradiation Drugs and Cellular Technologies of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82 Hryhoriya Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: ira.al.leonova@gmail.com
tel.: +38 (066) 995-09-30

Author's contribution: preparation of blood samples and conducting hematological studies.

Конахович Наталія Філімонівна – кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник Державної установи «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України»; вул. Антона Цедіка, буд. 14, м. Київ, Україна, 03057;

e-mail: natalikonakhovych@gmail.com
моб. +38 (097) 358-71-30

Внесок автора: проведення фізико-хімічних досліджень, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті.

Краснопольський Юрій Михайлович – доктор фармацевтичних наук, професор кафедри біотехнології, біофізики та аналітичної хімії Навчально-наукового інституту хімічних технологій та інженерії Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут»; вул. Кирпичова, буд. 2, м. Харків, Україна, 61002;

e-mail: yuriykrasnopolsky@gmail.com
моб. +38 (097) 014-08-45

Внесок автора: розробка концепту дослідження, аналіз отриманих результатів, корегування статті.

Ядловський Олег Євгенович – доктор біологічних наук, директор Державної установи «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України»; вул. Антона Цедіка, буд. 14, м. Київ, Україна, 03057;

e-mail: yadlovskiy.oleg@gmail.com
моб. +38 (097) 014-08-45

Внесок автора: розробка концепту дослідження, аналіз отриманих результатів, корегування статті.

Konakhovich Natalia Filimonovna – Candidate of Chemical Sciences, Senior Researcher of State Organization «Institute for Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 14 Anton Tsedik Str., Kyiv, Ukraine, 03057;

e-mail: natalikonakhovych@gmail.com
tel.: +38 (097) 358-71-30

Author's contribution: conducting physico-chemical research, analysis of the obtained results, writing the text of the article.

Krasnopolsky Yuriy Mykhailovych – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of the Department of Biotechnology, Biophysics and Analytical Chemistry of the Educational and Scientific Institute of Chemical Technologies and Engineering of the National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute»; 2 Kirpychova Str., Kharkiv, Ukraine, 61002;

e-mail: yuriykrasnopolsky@gmail.com
tel.: +38 (097) 014-08-45

Author's contribution: conceptualization of the research, analysis of the obtained results, correction of the article.

Yadlovsky Oleh Yevhenovych – Doctor of Biological Sciences, Director of State Organization «Institute for Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 14 Anton Tsedik Str., Kyiv, Ukraine, 03057;

e-mail: yadlovskiy.oleg@gmail.com
tel.: +38 (097) 014-08-45

Author's contribution: conceptualization of the research, analysis of the obtained results, correction of the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
13.03.2024

Отримано після рецензування
Received after review
18.04.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
11.06.2024

Опубліковано
Published
18.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.244-266>
УДК: 615.849-37:616-006.06



Інгібітори імунних контрольних точок та променева терапія при лікуванні раку шлунково-кишкового тракту

Сорочан П.П., <https://orcid.org/0000-0001-7057-6724>, e-mail: pavSORO@gmail.com
Прохач Н.Е., <https://orcid.org/0000-0002-8497-1319>, e-mail: pronat04@gmail.com
Насонова А.М., <https://orcid.org/0000-0002-2786-3311>, e-mail: nasonaln@gmail.com
Громакова І.С., <https://orcid.org/0000-0003-1463-6918>, e-mail: mailgromakova@gmail.com
Артиух С.В., <https://orcid.org/0000-0002-7189-3614>, e-mail: Artiukhsergii@ukr.net
Громакова І.А., <https://orcid.org/0000-0002-2921-4956>, e-mail: radimiririna@gmail.com

Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Immune checkpoint inhibitors and radiotherapy in gastrointestinal cancer treatment

Sorochan P.P., <https://orcid.org/0000-0001-7057-6724>, e-mail: pavSORO@gmail.com
Prokhach N.E., <https://orcid.org/0000-0002-8497-1319>, e-mail: pronat04@gmail.com
Nasonova A.M., <https://orcid.org/0000-0002-2786-3311>, e-mail: nasonaln@gmail.com
Hromakova I.S., <https://orcid.org/0000-0003-1463-6918>, e-mail: mailgromakova@gmail.com
Artiukh S.V., <https://orcid.org/0000-0002-7189-3614>, e-mail: Artiukhsergii@ukr.net
Hromakova I.A., <https://orcid.org/0000-0002-2921-4956>, e-mail: radimiririna@gmail.com

State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

променева терапія, інгібітори імунних контрольних точок, рак шлунково-кишкового тракту.

Для кореспонденції:

Громакова Ірина Андріївна
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»;
вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: radimiririna@gmail.com

© Сорочан П.П., Прохач Н.Е., Насонова А.М., Громакова І.С., Артиух С.В., Громакова І.А., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. В останні десятиріччя імунотерапія стала актуальним напрямком досліджень у комплексному лікуванні онкологічних захворювань. Значним досягненням в імунотерапії онкологічних захворювань стало відкриття білків імунних контрольних точок, які є ефективними інгібіторами імунної відповіді. Інгібітори імунних контрольних точок (ІКТ) отримали схвалення при лікуванні деяких злоякісних пухлин шлунково-кишкового тракту. Однак клінічна ефективність монотерапії ІКТ залишається низькою. Для покращення результату лікування проводяться численні дослідження, в яких імунотерапію поєднують із іншими стандартними методами протипухлинного лікування. Променева терапія (ПТ) може сприяти посиленню протипухлинної імунної відповіді при комбінації з ІКТ і варта уваги при комбінації з імунотерапією. Ефективність комбінованої стратегії активно досліджується в клінічних дослідженнях.

Мета роботи – висвітлити останні досягнення у галузі комбінованого застосування імунотерапії ІКТ та ПТ при злоякісних новоутвореннях шлунково-кишкового тракту.

Матеріали та методи. Пошук даних для огляду проводили з використанням баз даних PubMed, Scopus, Google Scholar та ClinicalTrials.gov. Проаналізовано та систематизовано дані робіт, опублікованих у 2013-2023 роках.

Результати та їх обговорення. Обґрунтовано доцільність комбінованого застосування ПТ та імунотерапії. Проаналізовано результати комбінованого застосування неоад'ювантної хіміопроменевої терапії (ХПТ) та імунотерапії ІКТ у хворих на резектабельний рак стравоходу та комбінованого лікування у хворих із поширеним захворюванням. Наведено клінічні результати застосування ІКТ у поєднанні з ПТ або ХПТ у хворих на рак шлунка та комбінації ІКТ та ПТ у хворих на гепатоцелюлярну карциному. Охарактеризовано клінічні ефекти додавання ІКТ до неоад'ювантної ПТ або ХПТ у хворих на місцево-поширений та обмежено-резектабельний рак підшлункової залози та результати випробувань комбінованої стратегії у хворих з поширеним захворюванням. Розглянута клінічна ефективність комбінованого підходу при місцево-поширеному раку прямої кишки, яка є рутинною ділянкою застосування ПТ, та при метастатичному захворюванні. Наведено результати невеликих досліджень комбінованого лікування за участі хворих на метастатичний колоректальний рак.

Висновки. За останнє десятиріччя значно зросли дослідження в галузі імунотерапії пухлин шлунково-кишкового тракту. Спираючись на синергічні ефекти променевої терапії та інгібіторів імунних контрольних точок, комбінація цих терапевтичних підходів все частіше випробується при раку шлунково-кишкового

тракту для покращення результатів лікування. Оpubліковані дослідження показали обнадійливі результати із задовільною токсичністю. Але більшість клінічних досліджень є ретроспективними непорівняльними випробуваннями I/II фази і обмежуються невеликою кількістю хворих. Результати цих досліджень можуть слугувати підґрунтям для проведення багатоцентричних проспективних досліджень з великими розмірами вибірок для підтвердження ефективності комбінованої терапії.

Для цитування:

Сорочан П.П., Прохач Н.Е., Насонова А.М., Громакова І.С., Артиух С.В., Громакова І.А. Інгібітори імунних контрольних точок та променева терапія при лікуванні раку шлунково-кишкового тракту. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2024. Т. 32. № 2. С. 244–266. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.244-266>

Key words:

radiation therapy, immune checkpoint inhibitors, gastrointestinal cancer.

For correspondence:

Hromakova Iryna Andriivna
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»;
82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: radimiririna@gmail.com

© Sorochan P.P., Prokhach N.E.,
Nasonova A.M., Hromakova I.S.,
Artiukh S.V., Hromakova I.A., 2024

ABSTRACT

Background. In recent decades, immunotherapy has become a topical area of research in the complex treatment of oncological diseases. A significant achievement in the immunotherapy of oncological diseases was the discovery of immune checkpoint proteins, which are effective inhibitors of the immune response. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have been approved for the treatment of certain gastrointestinal malignancies. However, the clinical efficacy of ICIs monotherapy remains low. To improve the outcome of treatment, numerous studies are conducted in which immunotherapy is combined with other standard methods of anticancer treatment. Radiation therapy (RT) may enhance the antitumor immune response when combined with ICIs and is worth considering when combined with immunotherapy. The effectiveness of the combined strategy is actively being investigated in clinical trials.

Purpose – to highlight the latest achievements in the field of combined use of immunotherapy with ICIs and RT in malignant neoplasms of the gastrointestinal tract.

Materials and methods. Data searches for the review were conducted using PubMed, Scopus, Google Scholar, and ClinicalTrials.gov databases. The data of works published in 2013-2023 were analyzed and systematized.

Results and discussion. The rationality of the combination of RT and immunotherapy was substantiated. The results of the combined use of neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) and immunotherapy with ICIs in patients with resectable esophageal cancer and combined treatment in patients with advanced disease are analyzed. The clinical results of the use of ICIs in combination with RT or CRT in patients with gastric cancer and the combination of ICIs and RT in patients with hepatocellular carcinoma are presented. The clinical effects of adding ICIs to neoadjuvant RT or CRT in patients with locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer and the results of trials of a combined strategy in patients with advanced disease are characterized. The clinical efficacy of the combined approach in locally advanced rectal cancer, which is a routine area of RT application, and in metastatic disease is reviewed. The results of small studies of combined treatment involving patients with metastatic colorectal cancer are presented.

Conclusions. Over the past decade, research in the field of immunotherapy for gastrointestinal tumors has increased significantly. Based on the synergistic effects of radiation therapy and immune checkpoint inhibitors, the combination of these therapeutic approaches is increasingly being tested in gastrointestinal cancer to improve treatment outcomes. Published studies have shown encouraging results with satisfactory toxicity. However, most clinical trials are retrospective, non-comparative phase I/II trials and are limited to a small number of patients. The results of these studies can serve as a basis for conducting multicenter prospective studies with large sample sizes to confirm the effectiveness of combined therapy.

For citation:

Sorochan PP, Prokhach NE, Nasonova AM, Hromakova IS, Artiukh SV, Hromakova IA. Immune checkpoint inhibitors and radiotherapy in gastrointestinal cancer treatment. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2024;32(2):244–266. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.244-266>

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Робота виконана в рамках планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»

Relationship with academic programs, plans and themes

The study has been carried out within the scope of the planned research project of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

«Обґрунтування вибору резекційного або абляційного лікування метастазів колоректального раку в печінку з урахуванням предикторів системного запалення», номер державної реєстрації: 0120U103301, прикладна, термін виконання: 2021–2023 рр., керівник – завідувач лабораторії радіаційної імунології, кандидат медичних наук П.П. Сорочан.

which is «Grounding of the choice of resection or ablation treatment of colorectal cancer metastases in the liver, taking into account the systemic inflammation predictors», state registration No: 0120U103301, applied, period for performance: 2021–2023, led by Head of Radiation Immunology Laboratory, Candidate of Medical Science P.P. Sorochan.

ВСТУП

INTRODUCTION

Злоякісні пухлини шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є гетерогенною групою онкологічних захворювань з різною епідеміологією, гістологією, клінічним перебігом і прогнозом. Найбільше піддаються ураженню стравохід, шлунок, товста кишка, печінка та підшлункова залоза. У всьому світі на рак ШКТ припадає понад чверть усіх випадків захворювань на рак і третина смертей від раку [1]. Незважаючи на досягнення в діагностиці та лікуванні злоякісних новоутворень ШКТ, прогноз залишається несприятливим. Для покращення результатів лікування раку ШКТ є потреба у розробці нових терапевтичних стратегій. З огляду на захисну роль імунної системи у виникненні та прогресуванні раку, в останні десятиріччя актуальним напрямком досліджень у комплексному лікуванні онкологічних захворювань стала імунотерапія. Значним досягненням в імунотерапії онкологічних захворювань стало відкриття білків імунних контрольних точок, які є ефективними інгібіторами імунної відповіді. Інгібітори імунних контрольних точок (ІКТ) успішно застосовуються у хворих на метастатичну меланому, нирковоклітинну карциному, рак голови та шиї, а також недрібноклітинний рак легень. Злоякісні пухлини ШКТ демонструють нижчу частоту відповіді на ІКТ, ніж інші солідні пухлини. Проте ІКТ отримали схвалення при лікуванні деяких пухлин ШКТ.

Пембролізумаб було схвалено для лікування колоректального раку (КР) з високою мікросателітною нестабільністю (ВМСН) або КР із дефіцитом системи репарації помилково спарених нуклеотидів (ДРПСН), гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК), раку стравоходу (РС), раку шлунка (РШ). Ніволумаб схвалений для лікування ВМСН або ДРПСН метастатичного КР, ГЦК, РС, РШ та раку стравохідно-шлункового з'єднання (РСШЗ). Іпілімумаб у комбінації з ніволумабом застосовується для лікування ВМСН або ДРПСН, метастатичного КР та ГЦК. ІКТ у поєднанні з хіміотерапією застосовуються у першій лінії терапії при метастатичному РШ та ВМСН або ДРПСН КР [2, 3].

Однак клінічна ефективність монотерапії ІКТ залишається низькою. Для подолання цього обмеження проводяться дослідження, в яких імунотерапію поєднують з іншими методами протипухлинного лікування. Результати багатьох досліджень засвідчують, що протинева терапія (ПТ) може активувати системну протипухлинну імунну відповідь шляхом збільшення вивільнення пухлиноасоційованих антигенів, індукування імуногенної загибелі пухлинних клітин та моделюванням пухлинного мікрооточення (ПМО) [4–9]. Це дає вагомі підстави для поєднання ПТ та ІКТ. Останніми роками відмічено швидке зростання кількості досліджень із застосуванням цього комбінованого підходу. В огляді проаналізовано результати клінічних випробувань комбінації імунотерапії ІКТ

Malignant tumors of the gastrointestinal tract (GIT) are a heterogeneous group of cancers with different epidemiology, histology, clinical course, and prognosis. The esophagus, stomach, colon, liver and pancreas are the most commonly affected organs. Worldwide, gastrointestinal cancer accounts for more than a quarter of all cancer cases and a third of cancer deaths. [1]. Despite advances in the diagnosis and treatment of gastrointestinal malignancies, the prognosis remains unfavorable. To improve the results of gastrointestinal cancer treatment, there is a need to develop new therapeutic strategies. Given the protective role of the immune system in the onset and progression of cancer, immunotherapy has become an important area of research in the complex treatment of cancer in recent decades. A significant achievement in the immunotherapy of cancer was the discovery of immune checkpoint proteins, which are effective inhibitors of the immune response. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are successfully used in patients with metastatic melanoma, renal cell carcinoma, head and neck cancer and non-small cell lung cancer. Gastrointestinal malignancies show a lower response rate to ICIs than other solid tumors. Nevertheless, ICIs have been approved for the treatment of some gastrointestinal tumors.

Pembrolizumab was approved for the treatment of colorectal cancer (CRC) with high microsatellite instability (MSI-H) or CRC with a mismatch repair deficient (dMMR), hepatocellular carcinoma (HCC), esophageal cancer (EC), and gastric cancer (GC). Nivolumab is approved for the treatment of MSI-H or dMMR metastatic CRC, HCC, EC, GC and esophageal-gastric junction cancer (EGJC). Ipilimumab in combination with nivolumab is used for the treatment of MSI-H or dMMR metastatic CRC and HCC. ICIs in combination with chemotherapy are used in the first line of therapy for metastatic GC and MSI-H or dMMR CRC [2, 3].

However, the clinical effectiveness of ICIs monotherapy remains low. To overcome this limitation, studies are being conducted in which immunotherapy is combined with other anticancer treatments. The results of many studies show that radiation therapy (RT) can activate the systemic antitumor immune response by increasing the release of tumor-associated antigens, inducing immunogenic tumor cell death, and modeling the tumor microenvironment (TME) [4–9]. This provides good reasons for combining RT and ICIs. In recent years, there has been a rapid growth in research using this combined approach. The review analyzes the results of clinical trials of the combination of immunotherapy with ICIs and RT in gastrointestinal malignancies.

та ПТ при зляксісних новоутвореннях шлунково-кишкового тракту.

Мета роботи – висвітлити останні досягнення у галузі комбінованого застосування імунотерапії ІКТ та ПТ при зляксісних новоутвореннях шлунково-кишкового тракту.

Purpose – to highlight the latest achievements in the field of combined use of immunotherapy with ICIs and RT in malignant neoplasms of the gastrointestinal tract.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Пошук даних для огляду проводили з використанням баз даних PubMed, Scopus, Google Scholar та ClinicalTrials.gov. Проаналізовано та систематизовано дані робіт, опублікованих у 2013-2023 роках.

Data searches for the review were conducted using PubMed, Scopus, Google Scholar, and ClinicalTrials.gov databases. The data of works published in 2013–2023 were analyzed and systematized.

Променева терапія та інгібітори імунних контрольних точок: передумови для комбінованого застосування

Пошкодження ДНК є основним механізмом, завдяки якому ПТ викликає загибель пухлинних клітин. Разом з тим, в останні десятиріччя накопичені свідчення імунomodуючих ефектів ПТ, які можуть бути синергічними з імунотерапією [4–9].

Вивільнення антигенів, імуногенна загибель клітин (ІЗК), ремоделювання пухлинного мікрооточення, індуковані ПТ, є важливими процесами, задіяними в активації протипухлинної імунної відповіді [4–9]. Викликана ПТ загибель клітин може активувати адаптивні імунні відповіді на специфічні антигени, що експресуються загиблими клітинами. При ІЗК вивільнюються асоційовані із ушкодженням молекулярні патерни (DAMPs), такі як білки теплового шоку (HSP70, HSP90), білок групи високої рухливості B1 (HMGB1), АТФ, кальретикулін, анексин А1 та інші. Ці молекули індукують дозрівання та активацію антигенпрезентуючих клітин, сприяють поглинанню антигену, що приводить до праймінгу цитотоксичних Т-лімфоцитів та ініціації протипухлинної імунної відповіді [5, 6].

Покращенню розпізнавання пухлинних антигенів сприяє індукція експресії молекул головного комплексу гістосумісності (ГКГ) І класу на поверхні пухлинних клітин за дії ПТ. Порушення презентації антигенів молекулами ГКГ І класу тісно пов'язано з резистентністю до імунотерапії. За даними Wang et al. [7], ПТ сприяє подоланню резистентності до імунотерапії анти-PD1-антитілами шляхом підвищення експресії молекул ГКГ І класу.

Вагому роль у імунній активації відіграють імуностимулюючі молекули.

Вивільнена при радіаційно-індукованій загибелі клітин ДНК може активувати цГАС-СГІ (циклічна ГМФ-АМФ-синтаза – стимулятор генів інтерферону) шлях, що приводить до індукції інтерферонів (ІФН) І типу [8]. ІФН І типу залучені до рекрутингу та активації ефекторної функції CD8+-Т-клітин [9], сприяють активації НК-клітин [10], ДК [11] та блокують супресорну активність супресорних клітин міелоїдного походження (СКМП) щодо CD8+-Т-клітин [12].

Створення хемокинового середовища за дії ПТ сприяє Т-клітинній інфільтрації пухлин [13]. Рівень Т-клітинної інфільтрації, як зазначають, позитивно корелює з відповіддю на ІКТ [14].

Поряд з імуностимулюючими ефектами, ПТ спричиняє імуносупресивну дію за рахунок, головним чином, імуносупресивних факторів у пухлинному мікро-

Radiotherapy and immune checkpoint inhibitors: prerequisites for combined using

DNA damage is the main mechanism by which RT causes tumor cell death. At the same time, in recent decades, evidence has been accumulated of the immunomodulatory effects of RT, which may be synergistic with immunotherapy [4–9].

Antigen release, immunogenic cell death (ICD), and tumor microenvironment remodeling induced by RT are important processes involved in the activation of the antitumor immune response [4–9]. Radiation-induced cell death can activate adaptive immune responses to specific antigens expressed by dead cells. In the case of ICD, damage-associated molecular patterns (DAMPs), such as heat shock proteins (HSP70, HSP90), high mobility group protein B1 (HMGB1), ATP, calreticulin, annexin A1, and others are released. These molecules induce the maturation and activation of antigen-presenting cells, promote antigen uptake, which leads to priming of cytotoxic T lymphocytes and initiation of an antitumor immune response [5, 6].

Improved recognition of tumor antigens is facilitated by induction of major histocompatibility complex (MHC) class I molecules expression on the surface of tumor cells under the influence of RT. Impaired presentation of antigens by class I MHC molecules is closely associated with resistance to immunotherapy. According to Wang et al. [7], RT contributes to the reversal of resistance to immunotherapy with anti-PD1 antibodies by increasing the expression of class I MHC molecules.

In immune response there is a significant role of immunostimulatory molecules. The DNA released during radiation-induced cell death can activate the cGMP-STING (cyclic GMP-AMP synthase – stimulator of interferon genes) pathway, which leads to the induction of type I interferons (IFNs) [8]. Type I IFNs are involved in the recruitment of CD8+-T-cells and activation of their effector function [9], promote the activation of NK cells [10], DCs [11], and block the suppressive activity of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) against CD8+-T-cells [12].

The creation of a chemokine environment under the influence of RT promotes T-cell infiltration of tumors [13]. The level of T-cell infiltration has been shown to be positively correlated with the response to ICIs [14].

Along with immunostimulatory effects, RT has an immunosuppressive effects, mainly due to immunosuppressive factors in the tumor microenvironment, including regulatory T-cells (Tregs), MDSCs, M2 tumor-associated macrophages, N2 neutrophils, as well as

оточенні, включаючи регуляторні Т-клітини (Трег), супресорні клітини мієлоїдного походження, M2 пухлиноасоційовані макрофаги, N2 нейтрофіли, а також шляхом вивільнення імуносупресивних цитокінів та хемокинів [15]. Застосування комбінованого підходу може сприяти обмеженню імуносупресивних ефектів ПТ. На моделі раку легенів продемонстровано, що поєднання ПТ та анти-PD-L1 антитіл зменшувало інфільтрацію СКМП та індукованих Трег (iTрег) і стимулювало інфільтрацію CD8+-Т-клітин, що сприяло покращенню протипухлинного імунітету. Комбінована терапія справляла значно більший вплив на накопичення СКМП та iTрег, порівняно з імунотерапією ІКТ [16]. ПТ у поєднанні з блокадою PD-L1 суттєво зменшували кількість СКМП у мишей з карциномою товстої кишки MC38 [17]. Вважають, що комбінована терапія відновлює активність цитотоксичних Т-клітин, що приводить до елімінації СКМП у пухлинах, опосередкованою продукованим Т-клітиними фактором некрозу пухлин.

Імуносупресії сприяє індукована опроміненням експресія білків імунних контрольних точок. Після ПТ констатували зростання експресії PD-L1 молекул на поверхні пухлинних клітин та PD-1 на інфільтруючих пухлину CD8+-Т-клітинах у мишей з карциномою товстої кишки [17]. Підвищення відсотка PD-1+-Т-клітин зареєстровано у зразках пухлин, отриманих у пацієнтів з резектабельною протоковою аденокарциномою підшлункової залози (ПАПЗ), які отримували передопераційну стереотаксичну ПТ (СПТ) [18]. Таким чином, індукована ПТ регуляція PD-L1 призводить до формування імуносупресивного мікрооточення пухлини, що, з одного боку, погіршує ефективність ПТ, а з другого – робить закономірним використання ІКТ для подолання резистентності до ПТ.

Імунотерапія може також покращувати радіочутливість, сприяючи зменшенню гіпоксії шляхом нормалізації функціонування судин. На моделях раку грудної залози та товстої кишки показано покращення перфузії, яке корелювало з протипухлинною ефективністю при проведенні анти-PD-1 та анти-CTLA-4 терапії [19]. У нормалізації функціонування кровеносних судин важливу роль може відігравати індукована ІКТ продукція інтерферону γ CD4+/CD8+-Т-клітинами [20].

На користь посилення протипухлинного імунітету при комбінованій терапії свідчать дані щодо частішого виникнення абскопальної відповіді, коли ІКТ поєднують з ПТ. За висновками систематичного огляду, який включав 16 досліджень, до яких було залучено загалом 451 хворого на метастатичну меланому, які отримували ПТ та іпілімумаб, медіана частоти абскопальних ефектів становила 26,5% (10–63%). У 5 із 16 досліджень пацієнти отримували лікування за дослідницькими протоколами і спостерігалися проспективно [21]. Об'єднаний аналіз двох клінічних досліджень у хворих на НДКРЛ, які отримували терапію ІКТ показав, що додавання ПТ до імунотерапії суттєво підвищувало частоту об'єктивної відповіді (ЧОВ) неопромінених уражень і асоціювалося зі значним покращенням виживаності без прогресування (ВБП) та загальної виживаності (ЗВ) [22]. Абскопальні ефекти, індуковані лише ПТ, є рідкісним явищем. В період з 1969 по 2014 рік було зареєстровано лише 46 випадків абскопальних ефектів [23].

through the release of immunosuppressive cytokines and chemokines [15]. The use of a combined approach may help to limit the immunosuppressive effects of RT. In a lung cancer model, it was demonstrated that the combination of RT and anti-PD-L1 antibodies reduced the infiltration of MDSCs and induced Tregs (iTregs) and stimulated the infiltration of CD8+-T-cells, which contributed to the improvement of antitumor immunity. The combined therapy had a significantly greater effect on the accumulation of MDSCs and iTregs compared to immunotherapy with ICIs [16]. RT combined with PD-L1 blockade significantly reduced the number of MDSCs in mice with MC38 colon carcinoma [17]. It is believed that the combined therapy restores the activity of cytotoxic T-cells, which leads to the elimination of MDSCs in tumors, mediated by T-cell-derived tumor necrosis factor.

Immunosuppression is assisted by radiation-induced expression of immune checkpoint proteins. After RT, an increase in PD-L1 molecules expression on the surface of tumor cells and PD-1 on tumor-infiltrating CD8+-T-cells was observed in mice with colon carcinoma [17]. An increase in the percentage of PD-1+-T-cells was reported in tumor samples obtained from patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) who received preoperative stereotactic radiotherapy (SRT) [18]. Thus, the upregulation of PD-L1 induced by RT leads to the formation of an immunosuppressive tumor microenvironment, which, on the one hand, worsens the effectiveness of RT, and on the other hand, makes it natural to use ICIs to overcome RT resistance.

Immunotherapy can also improve radiosensitivity by helping to reduce hypoxia by normalizing vascular function. In models of breast and colon cancer, improved perfusion, which correlated with antitumor efficacy, was shown with anti-PD-1 and anti-CTLA-4 therapy [19]. The ICIs-induced production of interferon- γ by CD4+/CD8+-T-cells may play an important role in the normalization of blood vessel function [20].

The enhancement of antitumor immunity in combined therapy is supported by data on the more frequent occurrence of an abscopal response when ICIs are combined with RT. According to a systematic review of 16 trials involving a total of 451 patients with metastatic melanoma treated with RT and ipilimumab, the median abscopal effect incidence rate was 26.5% (10–63%). In 5 of the 16 studies, patients were treated according to research protocols and were followed prospectively [21]. A pooled analysis of two clinical trials in patients with NSCLC treated with ICIs showed that the addition of RT to immunotherapy significantly increased the objective response rate (ORR) of unirradiated lesions and was associated with a significant improvement in progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) [22]. Abscopal effects induced by RT alone are rare. Between 1969 and 2014, only 46 cases of abscopal effects were reported [23]. In a preclinical study, it was also found that the use of combination therapy promotes the formation of immunological memory [15]. No sustained antitumor immune effects were observed with RT alone, whereas the combination of RT with PD-1/PD-L1 inhibitors induced an increase in memory CD8+-T-cells, leading to long-term immune memory effects.

У преклінічному дослідженні було з'ясовано також, що застосування комбінованої терапії сприяє формуванню імунологічної пам'яті [15]. При проведенні лише ПТ не спостерігали стійких протипухлинних імунних ефектів, тоді як комбінація ПТ з PD-1/PD-L1 інгібіторами індукуює збільшення CD8+Т-клітин пам'яті, що призводить до довготривалих ефектів імунної пам'яті.

Рак стравоходу

Рак стравоходу посідає сьоме місце за рівнем захворюваності і є шостою основною причиною смертності від раку в усьому світі [24]. Плоскоклетинна карцинома стравоходу (ПККС) та аденокарцинома стравоходу (АКС) є двома основними гістологічними підтипами РС, які мають відмінні епідеміологічні та клінічні особливості. Найпоширенішим підтипом РС є ПККС, на який припадає 80% випадків [25]. Прогноз при РС залишається несприятливим із загальною п'ятирічною виживаністю близько 20% [26]. У зв'язку з цим залишається нагальна потреба в нових методах лікування, які покращують результати та якість життя пацієнтів. Імунотерапія ІКТ та її поєднання з традиційними протипухлинними методами лікування знаходяться у фокусі уваги у хворих на РС.

За даними мета-аналізу Yuan et al., для пацієнтів з резектабельним РС неoad'ювантна хіміопроменева терапія (НХПТ) з хірургічним втручанням є оптимальним методом лікування [27]. З метою покращення відповіді на лікування у цих хворих проводяться клінічні випробування, у яких НХПТ поєднується з імунотерапією ІКТ. У дослідженні Іb фази PALACE-1 вперше продемонстровано безпечність передопераційного застосування пембролізумабу у поєднанні з ХПТ та подальшим хірургічним втручанням. 20 хворим на місцево-поширену ПККС була успішно проведена неoad'ювантна терапія, за винятком одного пацієнта, який не отримав останню дозу хіміотерапії у зв'язку з лейкопенією. Побічні ефекти (ПЕ) 3–4 ступеня спостерігалися у 65% хворих. Найчастішим ПЕ 3 ступеня була лімфопенія. Вісімнадцять пацієнтів були прооперовані впродовж 4–9 тижнів після передопераційної терапії і частота повної патоморфологічної відповіді (ППВ) склала 55,6% [28]. Для підтвердження ефективності лікування проводиться багатоцентрове дослідження ІІ фази PALACE-2 [29].

У дослідженні ІІ фази PERFECT хворі на резектабельну АКС отримували НХПТ у комбінації з атезолізумабом [30]. Із 40 пацієнтів 34 (85%) завершили всі цикли імунотерапії атезолізумабом. Причинами пропуску будь-якого циклу були аутоімунна токсичність (n = 3), прогресування захворювання (n = 2) і смерть (n = 1). Частота резекції R0 становила 100% (n = 33). ППВ спостерігалася у 30% (10/33) резектованих пацієнтів. Медіана ЗВ становила 29,7 міс., а медіана ВБП – 19,4 міс. Шістнадцять пацієнтів (40%) мали ПЕ 3-го ступеня, які переважно виникали під час проведення НХПТ у поєднанні з ІКТ. Серйозні ПЕ, що призвели до госпіталізації або смерті, спостерігалися у 13 пацієнтів (33%) [30].

Отримано результати застосування ІКТ у періопераційний період [31, 32]. У проспективному дослідженні ІІ фази за участі 28 хворих на місцево-поширену ПККС оцінено ефективність і токсичність НХПТ у поєднанні з періопераційною терапією

Esophageal cancer

Esophageal cancer is the seventh in terms of incidence and is the sixth leading cause of cancer-related deaths worldwide [24]. Esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and esophageal adenocarcinoma (EAC) are the two main histologic subtypes of EC with distinct epidemiologic and clinical features. The most common subtype of EC is ESCC, which accounts for 80% of cases [25]. The prognosis of EC remains unfavorable with an overall five-year survival rate of about 20% [26]. Therefore, there is an urgent need for new treatments that will improve patient outcomes and quality of life. Immunotherapy with ICIs and its combination with traditional antitumor therapies are in the focus of attention in patients with EC.

According to a meta-analysis by Yuan et al. for patients with resectable EC, neoadjuvant chemoradiotherapy (NCRT) with surgery is the optimal treatment [27]. In order to improve the response to treatment in these patients, clinical trials are being conducted in which NCRT is combined with ICIs. The phase Ib trial PALACE-1 was the first to demonstrate the safety of preoperative pembrolizumab in combination with NCRT and subsequent surgery. 20 patients with locally advanced ESCC were successfully treated with neoadjuvant therapy, except for 1 patient who did not receive the last dose of chemotherapy due to leukopenia. Grade 3–4 adverse events (AEs) were observed in 65% of patients. The most common grade 3 AE was lymphopenia. Eighteen patients underwent surgery within 4–9 weeks after preoperative therapy and the pathologic complete response (pCR) rate was 55.6% [28]. To confirm the effectiveness of the treatment, a multicenter phase II trial, PALACE-2, is underway [29].

In the phase II PERFECT trial, patients with resectable EAC received NCRT in combination with atezolizumab [30]. Out of 40 patients, 34 (85%) completed all cycles of atezolizumab immunotherapy. The reasons for missing any cycle were autoimmune toxicity (n = 3), disease progression (n = 2), and death (n = 1). The R0 resection rate was 100% (n=33). In 30% (10/33) of resected patients pCR was observed. The median OS was 29.7 months and the median PFS was 19.4 months. Sixteen patients (40%) had grade 3–4 AEs, which mainly occurred during NCRT in combination with ICIs. Serious AEs that led to hospitalization or death were observed in 13 patients (33%) [30].

The results of ICIs using in the perioperative period have been obtained [31, 32]. In a prospective phase II study involving 28 patients with locally advanced ESCC, the efficacy and toxicity of NCRT in combination with perioperative pembrolizumab therapy were evaluated [31]. Surgical resection was performed in 26 of 28 patients, 2 patients died due to acute lung injury after surgery. The rate of pCR was 46.1%, and the overall survival (OS) rates at 6 months and 12 months were 89.3 and 82.1%, respectively. The most common

пембролізумабом [31]. Хірургічна резекція була виконана у 26 з 28 пацієнтів, 2 пацієнти померли через гостре пошкодження легень після операції. Частота ППВ становила 46,1%, загальна виживаність через 6 і 12 міс. була 89,3 і 82,1%, відповідно. Найпоширенішими ПЕ пов'язаними із лікуванням, були нейтропенія (50%) та підвищення рівнів ферментів печінки (30,8%). Ефективність та прийнятна токсичність комбінації періопераційного застосування пембролізумабу та НХПТ продемонстрована також в дослідженні II фази PROCEED у хворих на місцево-поширену резектабельну АКС або аденокарциному шлунка (АКШ) [32]. Неоад'ювантну терапію отримали 28 із 32 пацієнтів, яким було проведено хірургічну резекцію. У 10/28 (35,7%) пацієнтів було досягнуто ППВ. Токсичність ≥ 3 ступеня, пов'язану з неоад'ювантною терапією спостерігали у 18 пацієнтів і зумовлену хірургічним втручанням – у 10 хворих.

У хворих на резектабельний РС із високим ризиком рецидиву після НХПТ та хірургічного втручання проведено дослідження, в яких ІКТ застосовували у якості ад'ювантної терапії [33–35].

У рандомізованому, подвійному сліпому, багатоцентровому дослідженні III фази CheckMate-577 взяли участь 1085 хворих на РС або на рак стравохідно-шлункового переходу (РСШП), у яких не було зареєстровано ППВ після НХПТ [33]. Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 2:1 для отримання ад'ювантного ніволумабу або плацебо. Медіана безрецидивної виживаності (БРВ) становила 22,4 міс. для 532 пацієнтів, які отримували ніволумаб, і 11,0 міс. для 262 пацієнтів групи плацебо. Пов'язані з лікуванням ПЕ 3-го або 4-го ступеня спостерігали у 6% хворих у групі плацебо і 13% пацієнтів, які отримували ніволумаб. Кращі результати від застосування ніволумабу були досягнуті у хворих на ПККС (29,7 проти 11,0 міс.), порівняно з пацієнтами з АКС (19,4 проти 11,1 міс.) [33].

У невеликому проспективному клінічному дослідженні II фази за участі 37 хворих на місцево-поширену АКС або АКШП, у яких не було досягнуто ППВ після тримодальної терапії, післяопераційне лікування анти-PD-L1 препаратом дурвалумабом покращувало однорічну БРВ, порівняно з історичним контролем [34]. Однорічна БРВ становила 73% з медіаною БРВ – 21 міс., дворічна БРВ становила 50% з медіаною БРВ 21 міс. Імуноопосередковані ПЕ 3 ступеня розвивалися у 8,1% пацієнтів. Відмічено тенденцію до покращення показників БРВ та ЗВ у пацієнтів з PD-L1-позитивним захворюванням. Вища частка M2 макрофагів та CD4+-активованих-T-лімфоцитів пам'яті асоціювалися з більш довгою БРВ.

В той же час у дослідженні Park et al., яке було плацебо-контрольованим, рандомізованим, подвійним сліпим клінічним дослідженням II фази ($n = 86$), не виявлено статистично значущої різниці БРВ та ЗВ між групою хворих на ПККС, яка отримувала ад'ювантну терапію дурвалумабом після НХПТ та хірургічного лікування, і групою плацебо [35].

Серед можливих причин розбіжностей результатів досліджень CheckMate 577 та Park et al. називають відмінності гістологічних типів пухлин хворих, режимів неоад'ювантної хіміотерапії, застосування різних інгібіторів PD1/PDL1 шляху [36]. CheckMate 577 не включало пацієнтів, які досягли ППВ після операції, а до дослідження Park et al. були залучені

treatment-related AEs were neutropenia (50%) and elevated liver enzymes levels (30.8%). The efficacy and acceptable toxicity of the combination of perioperative pembrolizumab and NCRT was also demonstrated in the phase II PROCEED trial in patients with locally advanced resectable EAC or gastric adenocarcinoma (GAC) [32]. Neoadjuvant therapy was used in 28 of 32 patients who underwent surgical resection. In 10/28 (35.7%) patients, pCR was achieved. Grade ≥ 3 toxicity associated with neoadjuvant therapy was observed in 18 patients and due to surgery in 10 patients.

In patients with resectable EC with a high risk of recurrence after NCRT and surgery, studies have been conducted in which ICIs were used as adjuvant therapy [33–35]. The randomized, double-blind, multicenter phase III trial CheckMate-577 enrolled 1085 patients with EC or esophageal-gastric junction cancer (EGJC) who did not have a pCR after NCRT [33]. Patients were randomized in a 2:1 ratio to receive adjuvant nivolumab or placebo. The median disease-free survival (DFS) was 22.4 months for 532 patients treated with nivolumab and 11.0 months for 262 patients in the placebo group. Grade 3 or 4 treatment-related AEs were observed in 6% of patients in the placebo group and 13% of patients receiving nivolumab. Better results from the use of nivolumab were achieved in patients with ESCC (29.7 vs. 11.0 months) compared to patients with EAC (19.4 vs. 11.1 months) [33].

In a small prospective phase II clinical trial involving 37 patients with locally advanced EAC or EGJAC who failed to achieve a pCR after trimodal therapy, postoperative treatment with the anti-PD-L1 drug durvalumab improved one-year DFS compared with historical controls [34]. The one-year DFS rate was 73% with median DFS of 21 months, and the two-year DFS rate was 50% with median DFS of 21 months. Grade 3 immune-mediated AEs developed in 8.1% of patients. There was a tendency to improve DFS and OS in patients with PD-L1-positive disease. A higher proportion of M2 macrophages and CD4 memory activated T-cells were associated with improved DFS.

At the same time, the study by Park et al., which was a placebo-controlled, randomized, double-blind phase II clinical trial ($n = 86$), did not find a statistically significant difference in DFS and OS between the group of ESCC patients treated with adjuvant durvalumab after NCRT and surgery and the placebo group [35].

Among the possible reasons for the discrepancies in the results of the CheckMate 577 and Park et al. trials are differences in the histologic types of patients' tumors, neoadjuvant chemotherapy regimens, and the use of different PD1/PDL1 pathway inhibitors [36]. Checkmate577 did not include patients who achieved pCR after surgery whereas the study by Park et al. enrolled both pCR and non-pCR patients. The Checkmate 577 trial was also a global phase III study with a higher level of evidence.

In two small non-randomized trials, the combination of RT and ICIs showed safety and antitumor activity in patients with locally advanced ESCC. In a phase Ib study of 20 patients, the ORR reached 74% when combining RT with camrelizumab. The median OS and PFS were 16.7 and 11.7 months, respectively and the OS and PFS rates at 24 months were 31.6 and 35.5%, respectively [37]. In another phase II study, in the combination of RT and immunotherapy with camreli-

пацієнти як з ППВ, так і без ППВ. Відмічають також більшу доказовість дослідження CheckMate 577, яке є багатоцентровим дослідженням III фази з великим розміром вибірки.

У двох невеликих нерандомізованих дослідженнях комбінація ПТ та ІКТ показала безпечність та протипухлинну активність у хворих на місцево-поширену ПККС. У дослідженні Ib фази за участі 20 пацієнтів ЧОВ досягла 74% при поєднанні ПТ з камрелізумабом. Медіани ЗВ та ВБП становили 16,7 та 11,7 міс., відповідно, а 24-міс. ЗВ та ВБП становили – 31,6 та 35,5% відповідно [37]. В іншому дослідженні II фази при комбінації ПТ та імунотерапії камрелізумабом у одного (7,1%) пацієнта була досягнута повна відповідь та у 13 пацієнтів (92,9%) часткова відповідь. При цьому не спостерігалось ПЕ 3/4 ступеня [38]. Успішне поєднання ПТ та ІКТ стимулювало інтерес до досліджень комбінованого застосування ІКТ та дефінітивної ХПТ у хворих на нерезектабельний РС.

У дослідженні Ib фази одночасне застосування камрелізумабу з ХПТ у першій лінії терапії показало обнадійливі результати [39]. 12 та 24 міс. ЗВ склали 85,0 та 69,6%, а ВБП – 80,0 та 65,6%, відповідно. В той же час у 40% пацієнтів спостерігали серйозні ПЕ, пов'язані з лікуванням. У дослідженні EC-CRT-001 II фази за участі 42 нелікованих пацієнтів з нерезектабельною ПККС, які отримували ХПТ та інгібітор PD-1 торіпалімаб, повна відповідь спостерігалась у 62% пацієнтів, а однорічна ВБП та ЗВ склали 54,5 та 78,4%, відповідно. Найпоширенішим ПЕ ≥ 3 ступеня була лімфопенія, яку реєстрували у 86% хворих. Один пацієнт помер від пневмоніту, пов'язаного з лікуванням [40].

У недавньому дослідженні II фази у 40 хворих на ПККС визначали ефективність подвійної терапії ІКТ (дурвалумаб та тремелімуаб) у поєднанні з дефінітивною ХПТ [41]. 24-міс. ВБП та ЗВ склали 57,5 та 75%, відповідно. У групі історичного контролю, яка отримувала лише дефінітивну ХПТ ці показники дорівнювали 44,6 та 59,2%. Пацієнти з PD-L1-позитивними пухлинами мали значно довші ВБП та ЗВ, ніж пацієнти з PD-L1-негативними пухлинами. Побічну реакцію 4 ступеня реєстрували лише в одного хворого.

У двох невеликих дослідженнях продемонстровано багатообіцяючу ефективність та прийнятну токсичність при застосуванні ІКТ у якості консолідувальної імунотерапії у пацієнтів з місцево-поширеною нерезектабельною ПККС. Згідно з результатами II фази дослідження EPOC1802 за участі хворих, які отримували консолідовану терапію атезолізумабом протягом одного року після дефінітивної ХПТ, частота ППВ становила 42,1%, медіана ВБП та 12-міс. ВБП становили 3,2 міс. та 29,6% відповідно, а медіана ЗВ та 12-міс. ЗВ дорівнювали 31,0 міс. та 65,8%, відповідно. Пацієнти з ППВ мали достовірно вищий рівень інфільтруючих пухлину CD8+-Т-клітин та PD-1+CD8+-Т-клітин до початку ХПТ, ніж хворі без ППВ ($p = 0,0002$ та $p = 0,0020$, відповідно) [42]. В іншому дослідженні за участі 12 хворих, яким проводили консолідовану терапію камрелізумабом, реєстрували стабілізацію захворювання у 11 хворих та прогресування хвороби у одного пацієнта. ПЕ 3–4 ступеня не були виявлені [43].

Терапія ІКТ у поєднанні з хіміотерапією є ефективною стратегією у лікуванні поширеної карциноми

zumab, 1 (7.1%) patient achieved a complete response and 13 patients (92.9%) – a partial response. No grade 3–4 AEs were observed [38].

The successful combination of RT and ICIs has stimulated interest in studies of the combined use of ICIs and definitive CRT in patients with unresectable EC.

In a phase Ib study, the simultaneous use of camrelizumab and CRT in first-line therapy showed encouraging results [39]. At 12 and 24 months the OS rates were 85.0 and 69.6%, and the PFS rates were 80.0 and 65.6%, respectively. At the same time, 40% of patients experienced serious treatment-related AEs. In the phase II EC-CRT-001 trial of 42 untreated patients with unresectable ESCC who received CRT and toripalimab, PD-1 inhibitor, a complete response was observed in 62% of patients, and one-year PFS and OS rates were 54.5 and 78.4%, respectively. The most common grade ≥ 3 AE was lymphopenia, which was recorded in 86% of patients. One patient died of treatment-related pneumonitis [40].

In a recent phase II study in 40 patients with ESCC the efficacy of dual ICIs therapy (durvalumab and tremelimumab) in combination with definitive CRT was determined [41]. The PFS and OS rates at 24 months were 57.5 and 75%, respectively. In the historical control group, which received only definitive CRT, these indicators were 44.6 and 59.2%. Patients with PD-L1-positive tumors had significantly longer PFS and OS than patients with PD-L1-negative tumors. Grade 4 AEs were reported in only one patient.

Two small studies have demonstrated promising efficacy and acceptable toxicity in the use of ICIs as consolidation immunotherapy in patients with locally advanced unresectable ESCC. According to the results of the Phase II EPOC1802 study involving patients receiving consolidation therapy with atezolizumab for 1 year after definitive CRC, the pCR was 42.1%, the median PFS and 12-month PFS rate were 3.2 months and 29.6%, respectively, and the median OS and 12-month OS rate were 31.0 months and 65.8%, respectively. Patients with pCR had significantly higher levels of tumor-infiltrating CD8+-T-cells and PD-1+CD8+-T cells before the start of CRT than patients without pCR ($p = 0.0002$ and $p = 0.0020$, respectively) [42]. In another study involving 12 patients treated with consolidation therapy with camrelizumab, disease stabilization was recorded in 11 patients and disease progression in one patient. No grade 3–4 AEs were detected [43].

Immunotherapy with ICIs in combination with chemotherapy is an effective strategy in advanced esophageal carcinoma treatment. Adding RT to this therapy may improve treatment outcomes. In the TR-EAT study, patients with stage IVB ESCC received toripalimab in combination with induction RT followed by concurrent CRT therapy, as well as maintenance therapy with toripalimab for 1 year. According to preliminary data, the OS rate was 81.8% and the disease control rate (DCR) was 100%. No grade 3 AEs were observed [44]. In a phase II trial in patients with oligometastatic ESCC who failed first-line immunotherapy, after RT in combination with camrelizumab and irinotecan, the ORR was 40.8%, the DCR was 75.5%, and the abscopal response rate was 34.7%. The median PFS and OS were 6.9 and 12.8 months, respectively [45].

In a study involving 30 patients with local or regional recurrences of ESCC who had previously received

стравоходу. Додавання ПТ до цієї терапії може покращити результати лікування. У дослідженні TR-EAT хворі з IVB стадією ПККС отримували торипалімаб у поєднанні з індукційною ХТ з подальшою одночасною ХПТ, а також підтримуючу терапію торипалімабом протягом одного року. За попередніми даними ЧОВ становила 81,8%, а частота контролю захворювання (ЧКЗ) – 100%. Не спостерігалось побічних ефектів ≥ 3 ступеня [44]. У випробуванні II фази у хворих з олігометастатичною ПККС, у яких перша лінія імунотерапії не мала успіху, після проведення ПТ у поєднанні з камрелізумабом та іринотеканом ЧОВ складала 40,8%, ЧКЗ – 75,5%, а частота абскопальної відповіді – 34,7%. Медіани ВПБ і ЗВ дорівнювали 6,9 і 12,8 міс. відповідно [45].

У дослідженні за участі 30 хворих з місцевими або регіональними рецидивами ПККС, які раніше отримували радикальне лікування, консолідуюча терапія синтілімабом після ХПТ покращувала результати лікування порівняно з історичними даними. Медіана ЗВ становила 20,6 міс., а однорічна ЗВ – 64%. Медіана ВБП була 11,5 міс., а однорічна ВБП – 43,6%. ЧОВ дорівнювала 63,6%, включаючи 2 випадки ПВ і 19 випадків ЧВ. Частота пов'язаних з лікуванням побічних ефектів ≥ 3 ступеня складала 23,4% [46].

Отже, дані щодо неoad'ювантного застосування ІКТ є обмеженими і не надають інформації щодо переваг комбінованої терапії НХПТ та ІКТ у хворих на резектабельний РС. Післяопераційна імунотерапія ІКТ покращує БРВ у пацієнтів з резектабельним РС, що доведено масштабним дослідженням CheckMate-577. Поєднання імунотерапії ІКТ та дефінітивної ХПТ при місцево-поширеній нерезектабельній ПККС та ПТ з імунотерапією в осіб із метастатичною ПККС є перспективними стратегіями для подовження виживаності хворих.

Рак шлунка

Рак шлунка (РШ) є однією з основних причин смертності від раку в усьому світі. Стандартним методом лікування є резекція з періопераційною хіміотерапією або без неї. У разі нерезектабельного або метастатичного РШ стандартним методом лікування є хіміотерапія [47]. Нещодавно інгібітори PD-1 та PD-L1 стали стратегією лікування поширеного раку шлунка [48]. Ефективність комбінованого застосування ІКТ у поєднанні з ПТ або ХПТ у хворих на РШ на сьогоднішній день залишається маловивченою і її аналіз обмежується невеликими дослідженнями I/II фази.

У дослідженні II фази Neo-PLANET оцінювали ефективність та безпечність комбінації анти-PD-1 препарату камрелізумабу та одночасної ХПТ в якості неoad'ювантного лікування місцево-поширеної аденокарциноми шлунка (МПАКШ) або місцево-поширеної аденокарциноми стравохідно-шлункового переходу (МПАКШП) [49]. Частота ППВ складала 33,3%, найбільша патоморфологічна відповідь (major pathological response (MPR)) – 44,4%, частота R0 резекцій – 91,7%. Показники дворічної ВБП та ЗВ дорівнювали 66,9 та 76,1% відповідно. Найпоширенішим ПЕ 3–4 ступеня було зниження кількості лімфоцитів, яке реєстрували у 27 (75,0%) пацієнтів. У хворих на МПАКШ/МПАКШП триває випробування II фази SHARED, спрямоване на оцінку ефективності та безпечності інгібітора PD-1

radical treatment, consolidation therapy with sintilimab after CRT improved treatment outcomes compared with historical data. The median OS was 20.6 months, and one-year OS rate was 64%. The median PFS was 11.5 months and one-year PFS rate was 43.6%. The ORR was 63.6%, including 2 cases of CR and 19 cases of PR. The incidence of grade ≥ 3 treatment-related AEs was 23.4% [46].

Thus, data on the neoadjuvant use of ICTs are limited and do not provide information on the benefits of combined NCRT and ICIs therapy in patients with resectable EC. Postoperative immunotherapy with ICIs improves DFS in patients with resectable EC, as demonstrated by the large-scale CheckMate-577 trial. The combination of immunotherapy with ICIs and definitive CRT in locally advanced unresectable ESCC and RT with immunochemotherapy in patients with metastatic ESCC are promising strategies to prolong survival.

Gastric cancer

Gastric cancer (GC) is one of the leading causes of cancer mortality worldwide. The standard treatment is resection with or without perioperative chemotherapy. In unresectable or metastatic GC, chemotherapy is the standard treatment [47]. Recently, PD-1 and PD-L1 inhibitors have become a treatment strategy for advanced gastric cancer [48]. The efficacy of the combined use of ICIs with RT or CRT in patients with GC remains poorly understood and its analysis is limited to small phase I/II trials.

The phase II Neo-PLANET trial evaluated the efficacy and safety of the combination of anti-PD-1 drug camrelizumab and concurrent CRT as neoadjuvant treatment for locally advanced gastric adenocarcinoma (LAGC) or LAEGJC [49]. The pCR rate was 33.3%, the major pathologic response (MPR) was 44.4%, and R0 resection rate was 91.7%. Two-year PFS and OS rates were 66.9 and 76.1%, respectively. The most common grade 3–4 AE was a decrease in the number of lymphocytes, which was recorded in 27 (75.0%) patients. The phase II SHARED trial is ongoing in patients with LAGC/LAEGJC to evaluate the efficacy and safety of the PD-1 inhibitor sintilimab in combination with concurrent CRT, as well as to test the prognostic value of tumor biomarkers and immune biomarkers [50].

In metastatic GC, patients undergoing palliative RT demonstrated a tumor response in 28% (5/18) of cases

синтилімабу в комбінації з одночасною ХПТ, а також на перевірку прогностичної цінності біомаркерів пухлини та імунних біомаркерів [50].

При метастатичному РШ хворі, котрі підлягали паліативній ПТ, демонстрували пухлинну відповідь у 28% (5/18) випадків, якщо раніше вони отримували анти-PD-1 терапію. У пацієнтів, які попередньо не одержували анти-PD-1 терапію, жодної пухлинної відповіді не спостерігали. У хворих, які відповідали на лікування, реєстрували збільшення співвідношення CD8+-Т-лімфоцити/ефекторні Т-рег в ПМО [51]. У дослідженні CIRCUIT I/II фази хворим на нерезектабельний поширений або рецидивний РШ з більш ніж одним ураженням, який прогресував після первинної та вторинної хіміотерапії, проводили терапію ніволумабом у поєднанні з олігофракціонованим опроміненням (22,5 Гр за 5 фракцій протягом 5 днів) [52]. Для неопроміненого ушкодження ЧКЗ становила 22,5%, а для опроміненого ураження – 40,0%. Медіана виживаності становила 230 днів, а однорічна виживаність дорівнювала 28,6%. Пацієнти з довшим терміном виживаності мали більш різноманітний репертуар Т-клітинних β рецепторів під час лікування, порівняно з хворими з меншою виживаністю. ПЕ більші 3 ступеня спостерігали у 39% хворих. За свідченням авторів, комбінація ніволумабу з олігофракціонованим опроміненням має багатообіцяючий клінічний ефект без очевидних додаткових ПЕ.

Результати випробувань I/II фази у хворих на РШ виявили задовільну переносимість комбінованого лікування. Поєднання ПТ/ХПТ та імунотерапії ІКТ при РШ заслуговує на подальше вивчення для отримання обґрунтованих висновків щодо ефективності комбінованого лікування.

Гепатоцелюлярна карцинома

Рак печінки є серйозною проблемою охорони здоров'я у світі. Він був шостим найпоширенішим онкологічним захворюванням у 2020 році з 905677 новими випадками на рік. Відносна п'ятирічна виживаність становить лише 18% [24]. Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) є найпоширенішим первинним раком печінки, на який припадає від 75 до 85% випадків первинного раку [53]. ГЦК на ранніх стадіях зазвичай лікується за допомогою трансплантації печінки, хірургічної резекції, абляції або трансартеріальної терапії, а для пухлин на проміжній стадії застосовують трансартеріальну хіміоемболізацію (ТАХЕ) та системні препарати [54]. Однак ефективні варіанти лікування пацієнтів із поширеним захворюванням все ще обмежені. Нещодавно інгібітори імунних контрольних точок (ІКТ) стали перспективною схемою лікування для таких пацієнтів. Схема лікування дурвалумабом та тремеліумабом була схвалена FDA у жовтні 2022 року для дорослих з нерезектабельною ГЦК на основі результатів дослідження HIMALAYA [55].

Клінічні дослідження комбінованого застосування ПТ та ІКТ при ГЦК обмежуються невеликою кількістю досліджень I/II фази та повідомленнями про окремі випадки. У ретроспективному дослідженні Yu et al. [56] 76 хворим на поширену ГЦК, які не відповіли на традиційне лікування, проводили терапію ніволумабом, і 54 із них (71,1%) отримували ПТ (тривимірну конформну ПТ/ПТ з модульованою

if they had previously received anti-PD-1 therapy. No tumor response was observed in patients who had not previously received anti-PD-1 therapy. In patients who responded to treatment, an increase in the ratio of CD8+-T-lymphocytes/effector Tregs in TMO was recorded [51]. In a phase I/II CIRCUIT trial, patients with unresectable advanced or recurrent GC with more than one lesion that progressed after primary and secondary chemotherapy were treated with nivolumab in combination with oligofractionated radiation (22.5 Gy in 5 fractions over 5 days) [52]. For non-irradiated lesions, the DCR was 22.5%, and for irradiated lesions – 40.0%. The median survival was 230 days, and one-year survival rate was 28.6%. Patients with longer survival had a more diverse repertoire of T-cell β receptors during treatment compared to patients with shorter survival. Grade ≥ 3 AEs were observed in 39% of patients. According to the authors, the combination of nivolumab with oligofractionated radiation has a promising clinical effect without obvious additional AEs.

The results of phase I/II trials in patients with GC showed satisfactory tolerability of the combined treatment. The combination of RT/CRT and immunotherapy with ICIs in GC deserves further study to obtain reasonable conclusions about the effectiveness of the combination treatment.

Hepatocellular carcinoma

Liver cancer is a serious public health problem worldwide. It was the sixth most common cancer in 2020 with 905,677 new cases per year. The relative five-year survival rate is only 18% [24]. Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver cancer, accounting for 75 to 85 % of primary cancer cases [53]. Early-stage HCC is typically treated with liver transplantation, surgical resection, ablation, or transarterial therapy, and for intermediate-stage tumors, transarterial chemoembolization (TACE) and systemic agents are used [54]. However, effective treatment options for patients with advanced disease are still limited. Recently, ICIs have become a promising treatment regimen for such patients. The treatment regimen of durvalumab and tremelimumab was approved by FDA in October 2022 for adults with unresectable HCC based on the results of the HIMALAYA trial [55].

Clinical trials of the combined use of RT and ICIs in HCC are limited to a small number of phase I/II trials and case reports. In a retrospective study by Yu et al. [56], 76 patients with advanced HCC who did not respond to conventional treatment were treated with nivolumab, and 54 of them (71.1%) received RT (three-dimensional conformal RT/intensity-modulated RT or SRT) before or simultaneously with immunotherapy. Patients treated with the combination therapy showed a statistically significant improvement in PFS ($p = 0.008$) and OS ($p = 0.007$) compared to those treated with nivolumab alone. However, this trend was not observed in patients

інтенсивністю дози або СПТ) до або одночасно з імунотерапією. У пацієнтів, які отримували комбіноване лікування, відзначено статистично значуще поліпшення ВБП ($p = 0,008$) і ЗВ ($p = 0,007$), порівняно з тими, хто отримував лише ніволумаб. Однак ця тенденція не спостерігалася у пацієнтів, яким проводили радіочастотну абляцію або TAXE. Комбіноване лікування мало хороший профіль безпечності. В дослідженні Smith et al. 35 хворих на нерезектабельну або метастатичну ГЦК отримували дистанційну ПТ у поєднанні з ніволумабом [57]. У хворих, яким проводили ПТ до або одночасно з першим циклом ніволумабу (upfront ПТ) ЧОВ становила 34,6%, що перевищувало історичний контроль при застосуванні тільки ніволумабу [58]. Сальважна ПТ на ділянці персистуючої або прогресуючої хвороби щонайменше через 4 тижні після початку прийому ніволумабу не приводило до покращення ЧОВ. У ретроспективному дослідженні серії випадків п'ятьом хворим на поширену ГЦК було проведено СПТ (27,5–35 Гр за 5 фракцій) із подальшим застосуванням ніволумабу. Чотирьом пацієнтам перед СПТ було виконано одноразову TAXE. ЧОВ становила 100%. У двох пацієнтів була зареєстрована ППВ і у трьох – ЧПВ. Медіана зменшення діаметра пухлини становила 38,7%, медіана ВБП дорівнювала 14,9 міс. Однорічний локальний контроль (ЛК) і ЗВ становили 100%. Токсичність ≥ 3 ступеня (пневмоніт і дерматит) спостерігали у одного хворого. Класичної радіаційно-індукованої патології не констатували [59].

Покращення відповіді на лікування спостерігали при поєднанні селективної внутрішньої ПТ (СВПТ) та ніволумабу. У відкритому, одноцентровому, нерандомізованому дослідженні II фази СА 209–678 при радіоемболізації Y-90 та імунотерапії ніволумабом у пацієнтів з поширеною ГЦК ЧОВ становила 31%, ЧКЗ – 58,3%, медіана ВБП – 4,6 міс., медіана ЗВ – 15,1 міс. Режим терапії добре переносився. Тільки у 11% спостерігалися пов'язані з лікуванням ПЕ 3–4 ступеня [60]. Описано також випадок ППВ після радіоемболізації Y-90 у поєднанні з терапією ніволумабом у хворих на ангіоінвазивну ГЦК. Проведене лікування дозволило провести пацієнтові часткову гепатектомію [61].

У ретроспективному дослідженні Dong et al. [62] аналізували прогностичну значущість альбумін-білірубінового показника у хворих на нерезектабельну ГЦК, які отримували гіпофракціоновану променеву терапію (ГФПТ) або СПТ у поєднанні з імунотерапією камрелізумабом або синтілімабом. ЧОВ становила 28,9%, медіана БРВ 5,6 міс., а медіана ЗВ 12,9 міс. Альбумін-білірубіновий показник та вік були незалежними прогностичними факторами для ВБП та ЗВ. Гематологічні токсичності 3 ступеня та/або порушення функції печінки виникли у 15 (39,5%) пацієнтів. Побічних ефектів 4 ступеня не спостерігалось.

Вагомі результати отримані в проспективному дослідженні за участі 25 хворих на рецидивуючу або олігометастатичну ГЦК, які отримували СПТ (48–60 Гр за 6–10 фракцій) у поєднанні з інгібітором PD-1 синтілімабом. У цих хворих медіана ВБП становила 19,7 міс. і ЧОВ – 96%. Більшість ПЕ були 1 або 2 ступеня, а ПЕ 3 ступеня спостерігали у трьох пацієнтів. Тривалий період ВБП автори пояснюють включенням до дослідження пацієнтів з невеликою кількістю метастазів або рецидивів,

undergoing radiofrequency ablation or TACE. The combination treatment had a good safety profile. In the study by Smith et al. 35 patients with unresectable or metastatic HCC received remote RT in combination with nivolumab [57]. In patients who underwent RT before or simultaneously with the first cycle of nivolumab (upfront RT), the ORR was 34.6%, which exceeded the historical control with nivolumab alone [58]. Salvage RT to areas of persistent or progressive disease for at least 4 weeks after starting nivolumab did not improve ORR. In a retrospective case series study, five patients with advanced HCC underwent SRT (27.5–35 Gy in 5 fractions) followed by nivolumab. Four patients underwent a single TACE before SRT. The ORR was 100%. Two patients had pCR and three patients had pPR. The median tumor diameter reduction was 38.7%, and the median PFS was 14.9 months. One-year local control (LC) and OS rates were both 100%. Grade 3 toxicity (pneumonitis and skin reaction) was observed in one patient. Classical radiation-induced liver disease was not noted [59].

Improved response to treatment was observed with the combination of selective internal radiotherapy (SIRT) and nivolumab. In an open-label, single-center, non-randomized phase II trial CA 209–678 in patients with advanced HCC the ORR was 31%, the DCR was 58.3%, the median PFS was 4.6 months, and the median OS was 15.1 months with Y-90 radioembolization and nivolumab immunotherapy. The treatment regimen was well tolerated. Only 11% had grade 3–4 treatment-related AEs [60]. A case of pCR after Y-90 radioembolization in combination with nivolumab therapy in a patient with angioinvasive HCC was also described. The treatment allowed the patient to undergo a partial hepatectomy [61].

In a retrospective study, Dong et al. [62] analyzed the prognostic significance of albumin-bilirubin ratio in patients with unresectable HCC who received hypofractionated radiation therapy (HFRT) or SRT in combination with immunotherapy with camrelizumab or sintilimab. The ORR was 28.9%, the median PFS was 5.6 months, and the median OS was 12.9 months. Albumin-bilirubin levels and age were independent prognostic factors for PFS and OS. Grade 3 hematologic toxicities and/or liver function impairment occurred in 15 (39.5%) patients. No grade 4 AEs were observed.

Significant results were obtained in a prospective study involving 25 patients with recurrent or oligometastatic HCC who received SRT (48–60 Gy in 6–10 fractions) in combination with the PD-1 inhibitor sintilimab. In these patients, the median PFS was 19.7 months and the ORR was 96%. The majority of AEs were grade 1 or 2, and grade 3 AEs were observed in three patients. The authors explain the long PFS period by including in study patients with few metastases or relapses, a high proportion of patients in good physical condition, and a low proportion of patients with AFP ≥ 400 ng/ml [63].

A small multicenter randomized prospective phase I study evaluated the effectiveness of combining RT with anti-PD-1 and anti-CTLA-4 immunotherapy [64]. The clinical effect was analyzed in 13 patients with advanced or unresectable HCC who received liver RT (40 Gy in 5 fractions) followed by nivolumab or nivolumab and ipilimumab. Better results were recorded in patients treated with nivolumab and ipilimumab (7 patients) compared to the nivolumab group (6 patients). The overall

високою часткою пацієнтів з хорошим фізичним станом і низькою часткою пацієнтів з АФП ≥ 400 нг/мл [63].

У невеликому багатоцентровому рандомізованому проспективному дослідженні I фази оцінювали ефективність поєднання ПТ з анти-PD-1 та анти-CTLA-4 імунотерапією [64]. Клінічний ефект було проаналізовано у 13 пацієнтів з поширеною або нерезектабельною ГЦК, які отримували СПТ печінки (40 Гр за 5 фракцій) з подальшим застосуванням ніволумабу або ніволумабу та іпіліумабу. Кращі результати зареєстровані у хворих, які отримували ніволумаб та іпіліумаб (7 хворих), порівняно з групою ніволумабу (6 хворих). Загальна частота відповіді складала 57% проти 0, медіана ВБП дорівнювала 11,6 проти 2,7 міс., медіана ЗВ – 41,6 проти 4,7 міс., відповідно (всі $p < 0,05$). При застосуванні комбінованої імунотерапії трирічна виживаність становила 57%, причому 2 хворих залишались живими через 42,7 міс. без прогресування і з негативним результатом ПЕТ. При лікуванні ніволумабом та іпіліумабом ПЕ 3 ступеня виникли у 71,4% пацієнтів, тоді як при застосуванні лише ніволумабу кількість таких хворих склала 50%. Grassberger et al. [65], аналізуючи результати цієї роботи, звернули увагу на те, що у групі, яка отримувала СПТ та ніволумаб, ЧОВ дорівнювала 0%, тоді як у випробуванні CheckMate-040 за участі 262 осіб, яким проводили лише монотерапію ніволумабом, ЧОВ досягла 15–20%. Ці автори вказують, що інтерпретація результатів ускладнюється наявністю дисбалансу між тягарем захворювання та об'ємом опромінення, якого зазнавали пацієнти тієї чи іншої групи.

Випробування комбінованого використання ПТ та імунотерапії проведено у хворих на місцево-поширені пухлини. Результати ретроспективного когортного дослідження за участі 76 пацієнтів показали, що рефрактерні до TAXE хворі з проміжною стадією ГЦК, які отримували СПТ у поєднанні з інгібітором PD-1 (торіпалімабом або синтілімабом) мали більш сприятливий довгостроковий прогноз і кращий контроль над пухлиною, ніж пацієнти, яким продовжували проводити TAXE у поєднанні з PD-1 інгібітором. У групі СПТ+ІКТ медіана ВБП становила 19,6 міс., показники однорічної ЗВ і однорічної ВБП склали 71,5 і 64,8%, а ЧОВ і ЧКЗ – 71,0 і 80,6%, відповідно. У групі TAXE+ІКТ медіана ВБП становила 10,1 міс., показники однорічної ЗВ і однорічної ВБП – 54,2 та 40,7%, а ЧОВ і ЧКЗ – 15,6 та 31,1%, відповідно. У СПТ+ІКТ групі найпоширенішими пов'язаними з лікуванням ПЕ 3–4 ступеня, були підвищені рівні АСТ (3,2%) та АЛТ (3,2%), а також долонно-підшовна шкірна реакція (3,2%). У жодного пацієнта цієї групи не було зареєстровано класичного радіаційно-індукованого захворювання печінки. Автори вважають цю терапію прийнятним варіантом у випадках неефективності лікування TAXE [66].

У хворих на місцево-поширену неоперабельну ГЦК та у пацієнтів, які відмовились від оперативного втручання, показано переваги комбінованої терапії порівняно з TAXE. Застосування СПТ у комбінації з ніволумабом у 16 хворих продемонструвало 12 та 24 міс. ВБП – 93,3 та 77,8%, а 12 та 24 міс. ЗВ – 93,8 та 80,4% відповідно. ЧОВ становила 87,5%. Частота пов'язаних з лікуванням ПЕ ≥ 3 ступеня становила 18,8%. У хворих, яким проводили TAXE ($n = 48$), 12 та 24 міс. ВБП становили 16,7 та 2,1%,

response rate was 57 vs. 0%, the median PFS was 11.6 vs. 2.7 months, the median OS was 41.6 months vs. 4.7 months, respectively (all $p < 0.05$). With combination immunotherapy, 3-year OS was 57%, with 2 patients alive after 42.7 months without progression and negative PET. In the treatment with nivolumab and ipilimumab, grade 3 AEs occurred in 71.4% of patients, while in the use of nivolumab alone, the number of such patients was 50%. Grassberger et al. [65], analyzing the results of this study, noted that in the group receiving SRT and nivolumab, the ORR was 0%, while in the CheckMate-040 trial involving 262 patients who received nivolumab monotherapy alone, the ORR reached 15–20%. These authors point out that the interpretation of the results is complicated by discrepancy in the extent of disease and irradiated fraction of disease in one group or another.

A trial of the combined use of RT and immunotherapy was conducted in patients with locally advanced tumors. The results of a retrospective cohort study involving 76 patients showed that patients with intermediate-stage HCC refractory to TACE who received SRT in combination with a PD-1 inhibitor (toripalimab or sintilimab) had a more favorable long-term prognosis and better tumor control than patients who continued to receive TACE in combination with a PD-1 inhibitor. In SRT+ICIs group, the median PFS was 19.6 months, the one-year OS and one-year PFS rates were 71.5 and 64.8%, and the ORR and DCR were 71.0 and 80.6%, respectively. In TACE+ICIs group, the median PFS was 10.1 months, the one-year PFS and one-year OS were 54.2 and 40.7%, and the ORR and DCR were 15.6 and 31.1%, respectively. In SRT+ICIs group, the most common grade 3–4 treatment-related AEs were elevated AST (3.2%) and ALT (3.2%), and hand-foot skin reaction (3.2%). None of the patients in this group developed classic radiation-induced liver disease. The authors consider this therapy to be an acceptable option in cases of ineffectiveness of TACE treatment [66].

In patients with locally advanced unresectable HCC and in patients who refused surgery, the advantages of combination therapy compared to TACE were shown. The 12- and 24-month PFS rates were 93.3 and 77.8%, and the 12- and 24-month OS rates were 93.8 and 80.4%, respectively, in 16 patients who received SRT in combination with nivolumab. The ORR was 87.5%. Grade ≥ 3 treatment-related AEs were 18.8%. In patients who underwent TACE ($n=48$), the 12- and 24-month PFS rates were 16.7 and 2.1%, and the 12- and 24-month OS rates were 31.3 and 8.3%, respectively. The ORR was 16.7%. A higher toxicity of TACE was noted. Grade ≥ 3 treatment-related AEs during TACE were 60.4% [67].

According to the results of the phase II NASIR-HCC trial, in which 42 patients with unresectable HCC without extrahepatic spread received SIRT followed by nivolumab, the OS rate was 41.5%, the median time to progression (TTP) was 8.8 months, and the median OS was 20.9 months. Treatment-related AEs and severe grade 3–4 AEs were observed in 8 and 5 patients, respectively [68]. A pilot study involving 29 patients with HCC with multifocal disease, macrovascular invasion, or diffuse disease treated with pembrolizumab in combination with Y-90 radioembolization demonstrated a ORR of 30.8%. The median PFS, TTP and OS

а 12 та 24 міс. ЗВ – 31,3 та 8,3%, відповідно. ЧОВ складала 16,7%. Відмічено більшу токсичність TAXE. Частота пов'язаних з лікуванням ПЕ ≥ 3 ступеня при проведенні TAXE сягала 60,4% [67].

За результатами II фази дослідження NASIR-HCC, в якому 42 хворих на нерезектабельну ГЦК без позапечінкового поширення, отримували СВПТ з подальшим застосуванням ніволумабу, ЧОВ становила 41,5%, медіана часу до прогресування (ЧДП) – 8,8 міс. та медіана ЗВ – 20,9 міс. Пов'язані з лікуванням ПЕ та тяжкі ПЕ 3–4 ступеня спостерігали у 8 та 5 пацієнтів, відповідно [68]. Пілотне дослідження за участі 29 хворих на ГЦК з мультифокальним захворюванням, макросудинною інвазією або дифузним захворюванням при лікуванні пембролізумабом у поєднанні з радіоємболізацією Y-90 продемонструвало ЧОВ 30,8%. Медіани ВБП, ЧДП та ЗВ дорівнювали відповідно 9,95, 9,95 та 27,3 міс. Найпоширенішими ПЕ 3–4 ступеня, пов'язаними з лікуванням, були зниження лімфоцитів ($n = 5$), підвищення білірубину ($n = 3$), артеріальна гіпертензія ($n = 3$), асцит ($n = 2$) та підвищення рівня АСТ/АЛТ ($n = 2$) [69].

Отже, на даний час проведено обмежену кількість випробувань I/II фази щодо оцінки результатів поєднання ПТ та імунотерапії ІКТ при ГЦК, обмаль даних проспективних досліджень. В той же час отримано попередні докази ефективності та переносимості токсичності у хворих на ГЦК, які отримували комбіноване лікування.

Підшлункова залоза

Рак підшлункової залози (РПЗ) залишається однією із смертоносніших солідних пухлин. Загальна п'ятирічна виживаність при РПЗ є низькою і складає близько 10%, оскільки більше половини випадків підтверджуються на пізній стадії, а співвідношення захворюваності та смертності є найвищим серед усіх солідних пухлин [24, 70].

Більшість пухлин ПЗ резистентні до терапії ІКТ внаслідок низької імуногенності пухлин. Поряд з іншими методами ПТ розглядають як захід подолання резистентності до ІКТ у хворих на РПЗ.

У хворих на місцево-поширений та обмежено-резектабельний РПЗ проаналізовано результати додавання ІКТ до неoad'ювантної ПТ. Rahma et al. провели дослідження II фази за участю 37 пацієнтів з резектабельним та обмежено-резектабельним РПЗ [71]. Пацієнти були рандомізовані 2:1 для отримання або пембролізумабу одночасно з ХПТ (50,4 Гр за 28 фракцій плюс капецитабін) або тільки ХПТ перед резекцією. Після неoad'ювантної терапії 70% пацієнтів, які отримували пембролізумаб та ХПТ, було проведено хірургічне лікування, порівняно з 53% пацієнтів, які отримували лише ХПТ. Автори не відмітили суттєвого збільшення медіан БРВ та ЗВ при тримодальній терапії. Медіани БРВ становили 18,2 та 14,1 міс. ($p = 0,41$), а медіани ЗВ 27,8 та 24,3 міс. ($p = 0,68$) відповідно у групі, яка отримувала пембролізумаб та ХПТ, та в групі, якій проводили лише ХПТ. Найпоширенішими ПЕ 3 ступеня були лімфопенія (29 проти 31%) та діарея (8 проти 0%). Вплив тримодальної терапії на щільність пухлино-інфільтруючих лімфоцитів (ПІЛ) та інших популяцій імунних клітин у пухлині був мінімальним. У клінічному дослідженні I/II фази 36 хворих на місцево-поширений та обмежено-резектабельний РПЗ після

were 9.95, 9.95 and 27.3 months, respectively. The most common grade 3–4 treatment-related AEs were decreased lymphocytes ($n = 5$), increased bilirubin ($n = 3$), hypertension ($n = 3$), ascites ($n = 2$), and increased AST/ALT ($n = 2$) [69].

Thus, at present, a limited number of phase I/II trials have been conducted to evaluate the results of combining RT and immunotherapy with ICIs in HCC, and there are few prospective studies. At the same time, preliminary evidence of efficacy and tolerable toxicity in patients with HCC treated with combination therapy has been obtained.

Pancreatic cancer

Pancreatic cancer (PC) remains one of the deadliest solid tumors. The overall 5-year survival rate for pancreatic cancer is low and amounts to about 10%, as more than half of cases are confirmed at an advanced stage, and the morbidity and mortality ratio is the highest among all solid tumors [24, 70].

Most pancreatic tumors are resistant to ICIs therapy due to low tumor immunogenicity. Along with other methods, RT is considered as a measure to overcome resistance to ICIs in patients with PC.

The results of ICIs addition to neoadjuvant RT were analyzed in patients with locally advanced and borderline resectable PC. Rahma et al. conducted a phase II study involving 37 patients with resectable and borderline resectable PC [71]. Patients were randomized 2:1 to receive either pembrolizumab concurrently with CRT (50.4 Gy in 28 fractions plus capecitabine) or CRT alone before resection. After neoadjuvant therapy, 70% of patients who received pembrolizumab and CRT underwent surgery, compared with 53% of patients who received CRT alone. The authors did not observe a significant increase in PFS and OS medians with trimodal therapy. The medians DFS were 18.2 and 14.1 months ($p = 0.41$), and the medians OS were 27.8 and 24.3 months ($p = 0.68$), respectively, in the pembrolizumab and CRT group and in the CRT alone group. The most common grade 3 AEs were lymphopenia (29 vs. 31%) and diarrhea (8 vs. 0%). The effect of trimodal therapy on the density of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) and other immune cell populations in the tumor was minimal. In a phase I/II clinical trial, 36 patients with locally advanced and borderline resectable PC received durvalumab and stereotactic ablative RT after induction chemotherapy [72]. The treatment allowed for R0 resection in 9 patients. Conversion

індукційної хіміотерапії отримували дурвалумаб та стереотаксичну аблятивну ПТ [72]. Проведене лікування дозволило виконати R0-резекцію 9 хворим. Конверсія пухлин в операбельний стан не була пов'язана з ВБП або ЗВ. Через 6 міс. ВБП становила 69%, а медіани БРВ та ЗВ – 8,2 та 17 міс., відповідно. Пов'язані з лікуванням ПЕ 3 ступеня діагностували у 7 пацієнтів та 4 ступеня лише в одного хворого. Повідомлено про випадок [73], в якому 83-річна хвора на місцево-поширену протокову аденокарциному підшлункової залози (ПАПЗ) отримала передопераційне опромінення (5 Гр × 5 фракцій) і пембролізумаб (200 мг один раз на 3 тижні) протягом 4 міс. Після операції повідомлялося про майже повну патоморфологічну відповідь.

Дослідження комбінованої стратегії у випробуваннях I/II фази проведено у хворих з поширеним захворюванням. Xie et al. [74] виконали дослідження I фази за участі пацієнтів з метастатичною ПАПЗ, які отримали принаймні одну попередню лінію терапії. Хворі були розподілені на чотири когорти, у яких лікування складалося з дурвалумабу із СПТ в дозах 8 або 25 Гр (5 Гр × 5 фракцій), або дурвалумабу в комбінації з тремеліумабом та СПТ у вищезазначених дозах. Об'єктивну відповідь оцінювали у вогнищах ураження, які не піддавалися СПТ. Аналіз ефективності лікування у 39 пацієнтів виявив часткову відповідь (ЧВ) у одного хворого і стабілізацію захворювання у 14 осіб, що відповідало ЧКЗ 41,0% і ЧОВ 2,6%. Медіана ВБП становила 2,0 міс. і суттєво не розрізнялася між когортами. Медіана ЗВ дорівнювала 3,7 міс. і була вищою у хворих, які отримували опромінення у дозі 25 Гр. Не було виявлено дозополімуючої токсичності. Найпоширенішим ПЕ була лімфопенія. У нерандомізованому дослідженні II фази хворі на метастатичну мікросателітно-стабільну (МСС) ПАПЗ з прогресуючим захворюванням на попередньому лікуванні, отримували ПТ у поєднанні з ніволумабом та іпіліумабом [75]. За даними аналізу відповідно до протоколу ЧКЗ складала 29% та ЧОВ – 18%. Медіана ВБП становила 2,7 міс., а медіана ЗВ – 6,1 міс. Хворі, у яких було досягнуто КЗ, мали медіану ЗВ 11,7 міс. проти 4,4 у тих, у кого не виявлено КЗ. Пов'язані з імунотерапією ПЕ ≥ 3 ступеня спостерігали у 56% пацієнтів. Найпоширенішими ПЕ ≥ 3 ступеня були лімфопенія, підвищення рівня ліпази та мукозит. Біопсія до лікування виявила низьке мутаційне навантаження в усіх зразках, але більш високу кількість НК-клітин та підвищену експресію послідовностей ретровірусу HERV-K.

У проспективному дослідженні II фази 84 хворих на рефрактерний метастатичний МСС ПАПЗ були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для отримання СПТ (15 Гр) з ніволумабом або з комбінацією ніволумаб/іпіліумаб. ЧКЗ становила 17,1% у хворих, які отримували СПТ/ніволумаб, і 37,2% у пацієнтів, які отримували СПТ/ніволумаб/іпіліумаб. Побічні реакції 3–4 ступеня, пов'язані з лікуванням, виникли у 10 (24,4%) та 13 (30,2%) пацієнтів у групах СПТ/ніволумаб та СПТ/ніволумаб/іпіліумаб, відповідно [76]. Аналіз біомаркерів не виявив кореляції між експресією PD-L1 та результатами лікування. Нижчі рівні інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-8 та С-реактивного білка в сироватці крові на фоні лікування були пов'язані з покращенням загальної виживаності.

of tumors to resectable state was not associated with PFS or OS. After 6 months the PFS rate was 69%, and the PFS and OS medians were 8.2 and 17 months, respectively. Grade 3 treatment-related AEs were diagnosed in 7 patients and grade 4 in only one patient. A case has been reported [73] in which an 83-year-old patient with locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) received preoperative radiation (5 Gy × 5 fractions) and pembrolizumab (200 mg once every 3 weeks) for 4 months. Postoperatively, a near-complete pathologic response was reported.

The combination strategy was tested in phase I/II trials in patients with advanced disease. Xie et al. [74] performed a phase I trial involving patients with metastatic PDAC who had received at least one prior line of therapy. Patients were divided into four cohorts, in which treatment consisted of durvalumab with SRT at doses of 8 or 25 Gy (5 Gy × 5 fractions), or durvalumab in combination with tremelimumab and SRT at the above doses. Objective response was assessed in lesions that were not undergo to SRT. The analysis of treatment efficacy in 39 patients revealed a partial response (PR) in one patient and disease stabilization in 14 patients, which corresponded to a DCR of 41.0% and an ORR of 2.6%. The median PFS was 2.0 months and did not differ significantly between the cohorts. The median OS was 3.7 months and was higher in patients who received 25 Gy. No dose-limiting toxicity was detected. Lymphopenia was the most common AE. In a non-randomized phase II study, patients with metastatic microsatellite-stable (MSS) PDAC with disease progression on previous treatment received RT in combination with nivolumab and ipilimumab [75]. In the per-protocol analysis, the DCR was 29% and the ORR was 18%. The median PFS was 2.7 months and the median OS was 6.1 months. Patients who achieved a DC had a median OS of 11.7 months versus 4.4 in those who did not achieve a DC. Grade ≥ 3 immunotherapy-related AEs were observed in 56% of patients. The most common grade ≥ 3 AEs were lymphopenia, lipase elevation, and mucositis. Pretreatment biopsy revealed a low mutational load in all samples, but a higher number of NK cells and increased expression of HERV-K retrovirus sequences. In a prospective phase II study, 84 patients with refractory metastatic MSS PC were randomized in a 1:1 ratio to receive SRT (15 Gy) with nivolumab or nivolumab/ipilimumab combination. The DCR was 17.1% in patients treated with SRT/nivolumab and 37.2% in patients treated with SRT/nivolumab/ipilimumab. Grade 3–4 treatment-related AEs occurred in 10 (24.4%) and 13 (30.2%) patients in the SRT/nivolumab and SRT/nivolumab/ipilimumab groups, respectively [76]. Biomarker analysis revealed no correlation between PD-L1 expression and treatment outcomes. Lower serum levels of interleukin-6, interleukin-8, and C-reactive protein during treatment were associated with improved overall survival.

These studies confirm the ability of radiation therapy in combination with immunotherapy to enhance the adaptive antitumor immune response in patients with PC. Better efficacy of more aggressive combination treatment regimens requires careful selection of patients for such therapy.

Проведені дослідження підтверджують здатність променевої терапії у комбінації з імунотерапією посилювати адаптивну протипухлинну імунну відповідь у хворих на РПЗ. Краща ефективність більш агресивних схем комбінованого лікування потребує ретельного відбору пацієнтів для такої терапії.

Колоректальний рак

Колоректальний рак (КР) є третім за поширеністю онкологічним захворюванням у світі, на який припадає приблизно 10% усіх випадків раку. Він є другою основною причиною смертності від раку в світі [77]. На додаток до традиційних методів лікування КР, таких як хірургічне втручання, ХТ та ПТ, за останні кілька років все більшого визнання набуває імунотерапія. Але при імунотерапії ІКТ лише незначна частина хворих на КР з феноменом ВМСН або ДРПСН мають тривалі відповіді, на відміну від хворих з пухлинами з профіцитом системи репарації помилково спарених нуклеотидів (ПРПСН) та МСС пухлинами [78].

Для покращення ефективності лікування комбінований підхід застосовувався як при місцево-поширеному раку прямої кишки (МПРПК), яка є рутинною ділянкою застосування ПТ, так і при метастатичному захворюванні. При лікуванні ПРПСН МПРПК поєднання ХПТ та ІКТ розглядається перспективною стратегією, яка може поліпшити відповідь первинної пухлини та знизити ризик місцевих та віддалених метастазів. У дослідженні II фази AVANA [79] за участі хворих на резектабельний МПРПК комбінація стандартної передопераційної ХПТ та авелумабу показала багатообіцяючу активність та прийнятний профіль безпечності. З 96 пацієнтів, у яких була оцінена патологічна відповідь, у 22 (23%) хворих було досягнуто ППВ, а у 59 (61,5%) пацієнтів – МРР. Частота неімунних та імунопосередкованих ПЕ 3–4 ступеня склала 8 та 4%, відповідно. Дані щодо мікросателітного статусу були доступні у 39 пацієнтів, з яких лише у одного він був нестабільним. Клінічна ефективність та безпечність передопераційної ХПТ з подальшою монотерапією ніволумабом оцінювалася у дослідженні VOLTAGE-A. Частота ППВ становила 30%, а частота МРР – 38% у хворих на МСС МПРПК, а у пацієнтів з МСН МПРПК частота ППВ досягала 60%. [80].

У багатоцентровому дослідженні II фази AVERECTAL у пацієнтів з МПРПК оцінювали ефективність та безпечність короткого курсу радіотерапії (25 Гр за 5 фракцій) з подальшими 6 циклами мFOLFOX-6, лікуванням авелумабом та повним мезоректальним висіченням через 3–4 доби після останньої дози. У 15 (37,5%) з 40 пацієнтів, що пройшли щонайменше 1 цикл лікування та були прооперовані, спостерігали ППВ. У групі історичного контролю частота ППВ становила 16% ($p = 0,025$) [81]. Такий підхід був застосований ще в одному дослідженні II фази за участі 27 пацієнтів [82]. Хворим на МРПК проводили короткий курс радіотерапії у поєднанні з подальшою хіміотерапією (капецитабін та оксаліплатин) та терапією анти-PD-1 препаратом камрелізумабом. Операцію було виконано 27 (100%) пацієнтам. Частота ППВ склала 48,1% (13/27), включаючи 46,2% (12/26) для ПРПСН пухлин та 100% (1/1) для ДРПСН пухлин. Побічних явищ вище 3 ступеня не спостерігали. Імунопосередковані ПЕ були 1–2 ступеня.

Colorectal cancer

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer in the world, accounting for approximately 10% of all cancer cases. It is the second leading cause of cancer-related deaths in the world [77]. In addition to traditional CRC treatments, such as surgery, CT and RT, immunotherapy has gained increasing recognition over the past few years. However, in immunotherapy with ICIs, only a small proportion of patients with CRC with the phenomenon of MSI-H or dMMR have long-term responses, unlike patients with tumors with a proficient mismatch repair system (pMMR) and MSS tumors [78].

To improve treatment efficacy, the combined approach has been used both in locally advanced rectal cancer (LARC), which is a routine area of RT application, and in metastatic disease. In the treatment of locally advanced CRC, the combination of CRT and ICIs is considered a promising strategy that can improve primary tumor response and reduce the risk of local and distant metastases. In the phase II AVANA trial [79] involving patients with resectable LARC, the combination of standard preoperative CRT and avelumab showed promising activity and an acceptable safety profile. Of the 96 patients in whom a pathologic response was evaluated, 22 (23%) patients achieved a pCR and 59 (61.5%) patients achieved a MPR. The rate of grade 3–4 non-immune and immune-mediated AEs were 8 and 4%, respectively. Data on microsatellite status were available in 39 patients, of whom only one had instable status. The clinical efficacy and safety of preoperative CRT and subsequent nivolumab monotherapy were evaluated in the VOLTAGE-A study. The pCR rate was 30% and the MPR rate was 38% in patients with MSS LARC, and in patients with MSI LARC the pCR rate reached 60%. [80].

The multicenter phase II AVERECTAL study in patients with LARC evaluated the efficacy and safety of a short course of radiotherapy (25 Gy in 5 fractions) followed by 6 cycles of mFOLFOX-6, avelumab treatment, and complete mesorectal excision 3–4 days after the last dose. In 15 out of 40 patients (37.5%) who received at least 1 cycle of treatment and underwent surgery, pCR was observed. In the historical control group, the rate of pCR was 16% ($p = 0.025$) [81]. This approach was used in another phase II study involving 27 patients [82]. Patients with LARC received a short course of radiotherapy in combination with subsequent chemotherapy (capecitabine and oxaliplatin) and anti-PD-1 therapy with camrelizumab. Surgery was performed in 27 (100%) patients. The pCR rate was 48.1% (13/27), including 46.2% (12/26) for pMMR tumors and 100% (1/1) for dMMR tumors. No grade 3 AEs were observed. Immune-mediated AEs were grade 1–2.

The combination of RT and immunotherapy with ICIs has been tested in several small studies involving patients with metastatic CRC. A multicenter randomized phase II trial of 18 patients analyzed the results of treatment with durvalumab and tremelimumab in combination with low-dose fractionated RT (LDFRT,

Випробування комбінації ПТ та імунотерапії ІКТ проведено у кількох невеликих дослідженнях за участі хворих на метастатичний КР. У багатоцентровому рандомізованому дослідженні II фази, яке включало 18 пацієнтів, проаналізували результати лікування дурвалумабом і тремеліумабом у комбінації з низькодозовою фракційною ПТ (НДФПТ, 0,5 Гр × 4 фракції) або гіпофракційною ПТ (ГФПТ, 8 Гр × 3 фракції) [83]. Найкращою відповіддю була стабілізація захворювання у 1 пацієнта зі зменшенням пухлини поза зоною опромінення. Медіана ЗВ склала 3,8 міс. Токсичність 3–4 ступеня відзначена у 8 пацієнтів (42%). Автори вважають, що отримані незадовільні результати, принаймні частково, можуть пояснюватися поширеною стадією захворювання та екстенсивним попереднім лікуванням. Середня кількість попередніх ліній терапії дорівнювала 4. Виявлені локальні та системні імунні реакції за дії НДФПТ та ГФПТ, на думку авторів, можуть допомогти скерувати майбутні дослідження.

В одноцентровому випробуванні II фази [84], яке включало 24 хворих з рефрактерним до хіміотерапії ПРПСН МКР, було протестоване лікування дурвалумабом, тремеліумабом та ПТ з метою отримання абскопального ефекту. Спостерігали 2 об'єктивні відповіді (8,3%) поза межами поля опромінення. У пацієнтів з об'єктивною відповіддю була відмічена збільшена активація, диференціювання та проліферація CD8+-Т-клітин. Медіана ВБП складала 1,8 міс. та медіана ЗВ – 11,4 міс. У 25% пацієнтів було відмічено ПЕ 3–4 ступеня. В дослідженні не було досягнуто попередньо заявленої кінцевої точки, що не дозволило розглядати цю схему, як таку, що заслуговує на подальше вивчення.

Більш обнадійливі результати отримані при застосуванні опромінення у комбінації з ніволумабом та іпіліумабом у непорівняльному нерандомізованому дослідженні II фази, яке включало 40 хворих на МСС МКР із загальним станом за шкалою ECOG 0 або 1 [85]. У хворих, які отримали заплановане лікування ЧКЗ склала 37%, а ЧОВ – 15%. Біопсія до лікування виявила низьке мутаційне навантаження у всіх зразках, але більш високу кількість НК-клітин та підвищену експресію вірусних послідовностей, що належали ретровірусу HERV-K. У пацієнтів, які відповідали на терапію, відзначали тенденцію до вищої експресії вірусних послідовностей.

Описано випадок повної патологічної відповіді при застосуванні комбінації ПТ та пемброліумабу у хворого на dMMR/MSI-H МКР у терапії другої лінії. Ознаки пухлини були відсутні протягом 11 міс. спостереження за відсутності терапії [86].

Отримані результати комбінованої терапії у хворих на КР дають підстави вважати, що додавання ПТ до імунотерапії ІКТ може покращити результати лікування у хворих як з МСН КР, так і МСС КР, у яких монотерапія ІКТ є неефективною.

0.5 Gy × 4 fractions) or hypofractionated RT (HFRT, 8 Gy × 3 fractions) [83]. The best response was disease stabilization in 1 patient with tumor shrinkage outside the radiation area. The median OS was 3.8 months. Grade 3–4 toxicity was noted in 8 patients (42%). The authors believe that the unsatisfactory results obtained can be explained, at least in part, by the advanced stage of the disease and extensive prior treatment. The average number of previous lines of therapy was 4. According to the authors, the identified local and systemic immune responses to LDFRT and HFRT may help guide future research.

In a single-center phase II trial [84], which included 24 patients with chemotherapy-refractory pMMR mCRC, treatment with durvalumab, tremelimumab, and RT was tested to obtain an ablative effect. There were 2 objective responses (8.3%) outside the radiation field. In patients with an objective response, increased activation, differentiation, and proliferation of CD8+-T-cells were noted. The median PFS was 1.8 months and the median OS was 11.4 months. In 25% of patients, grade 3–4 AEs were noted. The study did not achieve the prespecified endpoint, which did not allow to consider this regimen as worthy of further study.

More encouraging results were obtained with the use of radiation in combination with nivolumab and ipilimumab in a non-comparative, non-randomized phase II trial that included 40 patients with MSS mCRC with an ECOG performance status of 0 or 1 [85]. In patients who received the planned treatment, the DCR was 37% and the OS rate was 15%. Pretreatment biopsy revealed a low mutational load in all samples, but a higher number of NK cells and increased expression of viral sequences belonging to the HERV-K retrovirus. In patients who responded to therapy, there was a tendency for higher expression of viral sequences.

A case of complete pathologic response with the combination of RT and pembrolizumab in a patient with dMMR/MSI-H mCRC in second-line therapy was described. There were no signs of tumor during a follow-up of 11 months while off therapy [86].

The results of combination therapy in patients with CRC suggest that the addition of RT to immunotherapy with ICIs may improve treatment outcomes in patients with both MSI CR and MSS CR, in whom ICIs monotherapy is ineffective.

ВИСНОВКИ

За останнє десятиріччя значно зросла кількість досліджень в галузі імунотерапії пухлин шлунково-кишкового тракту. Спираючись на синергічні ефекти променевої терапії та інгібіторів імунних контрольних точок, комбінація цих терапевтичних підходів все

CONCLUSIONS

Over the past decade, research in the field of immunotherapy for gastrointestinal tumors has increased significantly. Based on the synergistic effects of radiation therapy and immune checkpoint inhibitors, the combination of these therapeutic approaches is

частіше випробовується при раку шлунково-кишкового тракту для покращення результатів лікування. Опубліковані дослідження показали обнадійливі результати із задовільною токсичністю. Але більшість клінічних досліджень є ретроспективними непорівняльними випробуваннями I/II фази і обмежуються невеликою кількістю хворих. Результати цих досліджень можуть слугувати підґрунтям для проведення багатоцентрових проспективних досліджень з великими розмірами вибірок для підтвердження ефективності комбінованої терапії.

increasingly being tested in gastrointestinal cancer to improve treatment outcomes. Published studies have shown encouraging results with satisfactory toxicity. However, most clinical trials are retrospective, non-comparative phase I/II trials and are limited to a small number of patients. The results of these studies can serve as a basis for conducting multicenter prospective studies with large sample sizes to confirm the effectiveness of combined therapy.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

1. Wang S., Zheng R., Li J. et al. Global, regional, and national lifetime risks of developing and dying from gastrointestinal cancers in 185 countries: a population-based systematic analysis of GLOBOCAN. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2024. Vol. 9, № 3. P. 229–237. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(23\)00366-7](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(23)00366-7)
2. Lee J.B., Kim H.R., Ha S.-J. Immune Checkpoint Inhibitors in 10 Years: Contribution of Basic Research and Clinical Application in Cancer Immunotherapy. *Immune Network*. 2022. Vol. 22, № 1. DOI: <https://doi.org/10.4110/in.2022.22.e2>
3. Vaddepally R.K., Kharel P., Pandey R. et al. Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence. *Cancers*. 2020. Vol. 12, № 3. 738 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12030738>
4. Zhu M., Yang M., Zhang J. et al. Immunogenic Cell Death Induction by Ionizing Radiation. *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12. 705361 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.705361>
5. Zhang Z., Peng Y., Peng X. et al. Effects of radiation therapy on tumor microenvironment: an updated review. *Chinese Medical Journal*. 2023. Vol. 136, № 23. P. 2802–2811. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/CM9.0000000000002535>
6. Liu S., Wang W., Hu S. et al. Radiotherapy remodels the tumor microenvironment for enhancing immunotherapeutic sensitivity. *Cell Death & Disease*. 2023. Vol. 14, № 10. 679 p. URL: <http://dx.doi.org/10.1038/s41419-023-06211-2>
7. Wang X., Schoenhals J.E., Li A. et al. Suppression of Type I IFN Signaling in Tumors Mediates Resistance to Anti-PD-1 Treatment That Can Be Overcome by Radiotherapy. *Cancer Research*. 2017. Vol. 77, № 4. P. 839–850. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-15-3142>
8. Storzynsky Q., Hitt M.M. The Impact of Radiation-Induced DNA Damage on cGAS-STING-Mediated Immune Responses to Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, № 22. 8877 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21228877>
9. Lim J.Y., Gerber S.A., Murphy S.P., Lord E.M. Type I interferons induced by radiation therapy mediate recruitment and effector function of CD8+ T. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2014. Vol. 63, № 3. P. 259–271. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00262-013-1506-7>
10. Marcus A., Mao A.J., Lensink-Vasan M. et al. Tumor-Derived cGAMP Triggers a STING-Mediated Interferon Response in Non-tumor Cells to Activate the NK Cell Response. *Immunity*. 2018. Vol. 49, № 4. P. 754–763.e4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.09.016>
11. Schiavoni G., Mattei F., Gabriele L. Type I Interferons as Stimulators of DC-Mediated Cross-Priming: Impact on Anti-Tumor Response. *Frontiers in Immunology*. 2013. Vol. 4. 483 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00483>
12. Zoglmeier C., Bauer H., Noerenberg D. et al. CpG Blocks Immunosuppression by Myeloid-Derived Suppressor Cells in Tumor-Bearing Mice. *Clinical Cancer Research*. 2011. Vol. 17, № 7. P. 1765–1775. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-10-2672>
13. Donlon N.E., Power R., Hayes C. et al. Radiotherapy, immunotherapy, and the tumour microenvironment: Turning an immunosuppressive milieu into a therapeutic opportunity. *Cancer Letters*. 2021. Vol. 502. P. 84–96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.12.045>
14. Liu R., Yang F., Yin J.Y. et al. Influence of Tumor Immune Infiltration on Immune Checkpoint Inhibitor Therapeutic Efficacy: A Computational Retrospective Study. *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12. 685370 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.685370>
15. Deng L., Liang H., Burnette B. et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *Journal of Clinical Investigation*. 2014. Vol. 124, № 2. P. 687–695. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci67313>
16. Gong X., Li X., Jiang T. et al. Combined Radiotherapy and Anti-PD-L1 Antibody Synergistically Enhances Antitumor Effect in Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017. Vol. 12, № 7. P. 1085–1097. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.04.014>
1. Wang S., Zheng R., Li J. et al. Global, regional, and national lifetime risks of developing and dying from gastrointestinal cancers in 185 countries: a population-based systematic analysis of GLOBOCAN. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2024;9(3):229–37. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(23\)00366-7](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(23)00366-7)
2. Lee JB, Kim HR, Ha S.-J. Immune Checkpoint Inhibitors in 10 Years: Contribution of Basic Research and Clinical Application in Cancer Immunotherapy. *Immune Network*. 2022;22(1). DOI: <https://doi.org/10.4110/in.2022.22.e2>
3. Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R et al. Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence. *Cancers*. 2020;12(3):738. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12030738>
4. Zhu M, Yang M, Zhang J et al. Immunogenic Cell Death Induction by Ionizing Radiation. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:705361. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.705361>
5. Zhang Z, Peng Y, Peng X et al. Effects of radiation therapy on tumor microenvironment: an updated review. *Chinese Medical Journal*. 2023;136(23):2802–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/CM9.0000000000002535>
6. Liu S, Wang W, Hu S et al. Radiotherapy remodels the tumor microenvironment for enhancing immunotherapeutic sensitivity. *Cell Death & Disease*. 2023;14(10):679. URL: <http://dx.doi.org/10.1038/s41419-023-06211-2>
7. Wang X, Schoenhals JE, Li A et al. Suppression of Type I IFN Signaling in Tumors Mediates Resistance to Anti-PD-1 Treatment That Can Be Overcome by Radiotherapy. *Cancer Research*. 2017;77(4):839–50. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-15-3142>
8. Storzynsky Q, Hitt MM. The Impact of Radiation-Induced DNA Damage on cGAS-STING-Mediated Immune Responses to Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(22):8877. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21228877>
9. Lim JY, Gerber SA, Murphy SP, Lord EM. Type I interferons induced by radiation therapy mediate recruitment and effector function of CD8+ T. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2014;63(3):259–71. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00262-013-1506-7>
10. Marcus A, Mao AJ, Lensink-Vasan M et al. Tumor-Derived cGAMP Triggers a STING-Mediated Interferon Response in Non-tumor Cells to Activate the NK Cell Response. *Immunity*. 2018;49(4):754–63.e4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.09.016>
11. Schiavoni G, Mattei F, Gabriele L. Type I Interferons as Stimulators of DC-Mediated Cross-Priming: Impact on Anti-Tumor Response. *Frontiers in Immunology*. 2013;4:483. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00483>
12. Zoglmeier C, Bauer H, Noerenberg D et al. CpG Blocks Immunosuppression by Myeloid-Derived Suppressor Cells in Tumor-Bearing Mice. *Clinical Cancer Research*. 2011;17(7):1765–75. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-10-2672>
13. Donlon NE, Power R, Hayes C et al. Radiotherapy, immunotherapy, and the tumour microenvironment: Turning an immunosuppressive milieu into a therapeutic opportunity. *Cancer Letters*. 2021;502:84–96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.12.045>
14. Liu R, Yang F, Yin JY et al. Influence of Tumor Immune Infiltration on Immune Checkpoint Inhibitor Therapeutic Efficacy: A Computational Retrospective Study. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:685370. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.685370>
15. Deng L, Liang H, Burnette B et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(2):687–95. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci67313>
16. Gong X, Li X, Jiang T et al. Combined Radiotherapy and Anti-PD-L1 Antibody Synergistically Enhances Antitumor Effect in Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017;12(7):1085–97. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.04.014>

17. Lim Y.J. Radiation-induced change of PD-1/PD-L1 immune checkpoint in mouse colon cancer models. *Annals of Oncology*. 2019. Vol. 30 (Suppl. 7). vii24 p. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz413.087>
18. Mills B.N., Qiu H., Drage M.G. et al. Modulation of the Human Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Immune Microenvironment by Stereotactic Body Radiotherapy. *Clinical Cancer Research*. 2021. Vol. 28, № 1. P. 150–162. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-21-2495>
19. Zheng X., Fang Z., Liu X. et al. Increased vessel perfusion predicts the efficacy of immune checkpoint blockade. *Journal of Clinical Investigation*. 2018. Vol. 128, № 5. P. 2104–2115. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci96582>
20. Liu Z., Zhao Q., Zheng Z. et al. Vascular normalization in immunotherapy: A promising mechanisms combined with radiotherapy. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2021. Vol. 139. 111607 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111607>
21. Chicas-Sett R., Morales-Orue I., Rodriguez-Abreu D. et al. Combining radiotherapy and ipilimumab induces clinically relevant radiation-induced abscopal effects in metastatic melanoma patients: A systematic review. *Clinical and Translational Radiation Oncology*. 2018. Vol. 9. P. 5–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2017.12.004>
22. Theelen W.S.M.E., Chen D., Verma V. et al. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021. Vol. 9, № 5. P. 467–475. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30391-x](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30391-x)
23. Abuodeh Y., Venkat P., Kim S. Systematic review of case reports on the abscopal effect. *Current Problems in Cancer*. 2016. Vol. 40, № 1. P. 25–37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2015.10.001>
24. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021. Vol. 71, № 3. P. 209–249. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
25. Uhlenhopp D.J., Then E.O., Sunkara T. et al. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors. *Clinical Journal of Gastroenterology*. 2020. Vol. 13, № 6. P. 1010–1021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12328-020-01237-x>
26. Li J., Xu J., Zheng Y. et al. Esophageal cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chinese Journal of Cancer Research*. 2021. Vol. 33, № 5. P. 535–547. DOI: <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2021.05.01>
27. Yuan M., Bao Y., Ma Z. et al. The Optimal Treatment for Resectable Esophageal Cancer: A Network Meta-Analysis of 6168 Patients. *Frontiers in Oncology*. 2021. Vol. 11. 628706 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.628706>
28. Li C., Zhao S., Zheng Y. et al. Preoperative pembrolizumab combined with chemoradiotherapy for oesophageal squamous cell carcinoma (PALACE-1). *European Journal of Cancer*. 2021. Vol. 144. P. 232–241. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.11.039>
29. Zheng Y., Li C., Yu B. et al. Preoperative pembrolizumab combined with chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma: Trial design. *JTCVS Open*. 2022. Vol. 9. P. 293–299. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jxon.2021.11.003>
30. van den Ende T., de Clercq N.C., van Berge Henegouwen M.I. et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Combined with Atezolizumab for Resectable Esophageal Adenocarcinoma: A Single-arm Phase II Feasibility Trial (PERFECT). *Clinical Cancer Research*. 2021. Vol. 27, № 12. P. 3351–3359. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-4443>
31. Hong M.H., Kim H., Park S.Y. et al. A phase II trial of preoperative chemoradiotherapy and pembrolizumab for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). *Journal of Clinical Oncology*. 2019. Vol. 37, № 15(suppl 1) 4027 p. DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.4027
32. Karukonda P., Czito B.G., Duffy E. et al. Pembrolizumab, radiotherapy, and chemotherapy in neoadjuvant treatment of malignant esophago-gastric diseases (PROCEED): Assessment of pathologic response and toxicity in a prospective, phase II single-arm trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2023. Vol. 41, № 16 (Suppl 1) 4062 p. DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.4062
33. Kelly R.J., Ajani J.A., Kuzdzal J. et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021. Vol. 384, № 13. P. 1191–1203. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2032125>
34. Mamdani H., Schneider B., Perkins S.M. et al. A Phase II Trial of Adjuvant Durvalumab Following Trimodality Therapy for Locally Advanced Esophageal and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: A Big Ten Cancer Research Consortium Study. *Frontiers in Oncology*. 2021. Vol. 11. 736620 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.736620>
35. Park S., Sun J.M., Choi Y.L. et al. Adjuvant durvalumab for esophageal squamous cell carcinoma after neoadjuvant chemoradiotherapy: a placebo-controlled, randomized, double-blind, phase II study. *ESMO Open*. 2022. Vol. 7, № 1. 100385 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100385>
36. Wang J., Hui Z., Pang Q. Is adjuvant immunotherapy a new standard for non pathological complete response patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma? *Thoracic Cancer*. 2022. Vol. 13, № 21. P. 3099–3100. DOI: <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14641>
17. Lim Y.J. Radiation-induced change of PD-1/PD-L1 immune checkpoint in mouse colon cancer models. *Annals of Oncology*. 2019;30(7):vii24. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz413.087>
18. Mills BN, Qiu H, Drage MG et al. Modulation of the Human Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Immune Microenvironment by Stereotactic Body Radiotherapy. *Clinical Cancer Research*. 2021;28(1):150–62. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-21-2495>
19. Zheng X, Fang Z, Liu X et al. Increased vessel perfusion predicts the efficacy of immune checkpoint blockade. *Journal of Clinical Investigation*. 2018;128(5):2104–15. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci96582>
20. Liu Z, Zhao Q, Zheng Z et al. Vascular normalization in immunotherapy: A promising mechanisms combined with radiotherapy. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2021;139:111607. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111607>
21. Chicas-Sett R, Morales-Orue I, Rodriguez-Abreu D et al. Combining radiotherapy and ipilimumab induces clinically relevant radiation-induced abscopal effects in metastatic melanoma patients: A systematic review. *Clinical and Translational Radiation Oncology*. 2018;9:5–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2017.12.004>
22. Theelen WSME, Chen D, Verma V et al. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021;9(5):467–75. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30391-x](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30391-x)
23. Abuodeh Y, Venkat P, Kim S. Systematic review of case reports on the abscopal effect. *Current Problems in Cancer*. 2016;40(1):25–37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2015.10.001>
24. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209–49. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
25. Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T et al. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors. *Clinical Journal of Gastroenterology*. 2020;13(6):1010–21. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12328-020-01237-x>
26. Li J, Xu J, Zheng Y et al. Esophageal cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chinese Journal of Cancer Research*. 2021;33(5):535–47. DOI: <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2021.05.01>
27. Yuan M, Bao Y, Ma Z et al. The Optimal Treatment for Resectable Esophageal Cancer: A Network Meta-Analysis of 6168 Patients. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:628706. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.628706>
28. Li C, Zhao S, Zheng Y et al. Preoperative pembrolizumab combined with chemoradiotherapy for oesophageal squamous cell carcinoma (PALACE-1). *European Journal of Cancer*. 2021;144:232–41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.11.039>
29. Zheng Y, Li C, Yu B et al. Preoperative pembrolizumab combined with chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma: Trial design. *JTCVS Open*. 2022;9:293–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jxon.2021.11.003>
30. van den Ende T, de Clercq NC, van Berge Henegouwen MI et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Combined with Atezolizumab for Resectable Esophageal Adenocarcinoma: A Single-arm Phase II Feasibility Trial (PERFECT). *Clinical Cancer Research*. 2021;27(12):3351–9. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-4443>
31. Hong MH, Kim H, Park SY et al. A phase II trial of preoperative chemoradiotherapy and pembrolizumab for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15):4027. DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.4027
32. Karukonda P, Czito BG, Duffy E et al. Pembrolizumab, radiotherapy, and chemotherapy in neoadjuvant treatment of malignant esophago-gastric diseases (PROCEED): Assessment of pathologic response and toxicity in a prospective, phase II single-arm trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16):4062. DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.4062
33. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(13):1191–203. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2032125>
34. Mamdani H, Schneider B, Perkins SM et al. A Phase II Trial of Adjuvant Durvalumab Following Trimodality Therapy for Locally Advanced Esophageal and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: A Big Ten Cancer Research Consortium Study. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:736620. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.736620>
35. Park S, Sun JM, Choi YL et al. Adjuvant durvalumab for esophageal squamous cell carcinoma after neoadjuvant chemoradiotherapy: a placebo-controlled, randomized, double-blind, phase II study. *ESMO Open*. 2022;7(1):100385. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100385>
36. Wang J, Hui Z, Pang Q. Is adjuvant immunotherapy a new standard for non pathological complete response patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma? *Thoracic Cancer*. 2022;13(21):3099–100. DOI: <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14641>

37. Zhang W., Yan C., Gao X. et al. Safety and Feasibility of Radiotherapy Plus Camrelizumab for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *The Oncologist*. 2021. Vol. 26, № 7. P. e1110–e1124. DOI: <https://doi.org/10.1002/onco.13797>
38. Jing Z., Du D., Zhang N. et al. Combination of Radiation Therapy and Anti-PD-1 Antibody SHR-1210 in Treating Patients with Esophageal Squamous Cell Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physic*s. 2018. Vol. 102, № 3. e31 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.07.520>
39. Zhang W., Yan C., Zhang T. et al. Addition of camrelizumab to docetaxel, cisplatin, and radiation therapy in patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a phase 1b study. *Oncotarget*. 2021. Vol. 10, № 1. 1971418 p. DOI: [10.1080/2162402X.2021.1971418](https://doi.org/10.1080/2162402X.2021.1971418)
40. Zhu Y., Wen J., Li Q. et al. Toripalimab combined with definitive chemoradiotherapy in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (EC-CRT-001): a single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2023. Vol. 24, № 4. P. 371–382. DOI: [10.1016/S1470-2045\(23\)00060-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00060-8)
41. Park S., Oh D., Choi Y.L. et al. Durvalumab and tremelimumab with definitive chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2022. Vol. 128, № 11. P. 2148–2158. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.34176>
42. Bando H., Kumagai S., Kotani D. et al. 1211P A multicenter phase II study of atezolizumab monotherapy following definitive chemoradiotherapy for unresectable locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (EPOC1802). *Annals of Oncology*. 2022. Vol. 33. P. S1102–S1103. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.1329>
43. Wang J., Cheng Y., Wu Y. et al. 1262TIP Efficacy and safety of consolidative camrelizumab following definitive concurrent chemoradiotherapy in patients with locally advanced esophageal squamous cell cancer. *Annals of Oncology*. 2022. Vol. 33. S1124 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.1880>
44. Wu L., Li B., Wan G. et al. Phase II study of toripalimab in combination with induction chemotherapy and subsequent chemoradiation in patients with Advanced/Metastatic esophageal carcinoma (TR-EAT trial). *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physic*s. 2022. Vol. 114, № 3. P. e167–e168. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.07.1047>
45. Zhao W., Ke S., Cai X. et al. Radiotherapy plus camrelizumab and irinotecan for oligometastatic esophageal squamous cell carcinoma patients after first-line immunotherapy plus chemotherapy failure: An open-label, single-arm, phase II trial / W. Zhao et al. *Radiotherapy and Oncology*. 2023. Vol. 184. 109679 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2023.109679>
46. Liu C., Sun H., Huang W. et al. Sintilimab as maintenance treatment for local/regional recurrent esophageal squamous carcinoma after concurrent chemoradiotherapy: a single-arm lb/II phase study. *Frontiers in Immunology*. 2023. Vol. 14. 1193394 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1193394>
47. Kono K., Nakajima S., Mimura K. Current status of immune checkpoint inhibitors for gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2020. Vol. 23, № 4. P. 565–578. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10120-020-01090-4>
48. Liu Y., Hu P., Xu L. et al. Current Progress on Predictive Biomarkers for Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Gastric Cancer: How to Maximize the Immunotherapeutic Benefit? *Cancers*. 2023. Vol. 15, № 8. 2273 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15082273>
49. Tang Z., Wang Y., Liu D. et al. The Neo-PLANET phase II trial of neoadjuvant camrelizumab plus concurrent chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinoma of stomach or gastroesophageal junction. *Nature Communications*. 2022. Vol. 13, № 1. 6807 p. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34403-5>
50. Wei J., Lu X., Liu Q. et al. Efficacy and Safety of Sintilimab in Combination with Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (SHARED): Study Protocol of a Prospective, Multi-Center, Single-Arm Phase 2 Trial. *Cancer Management and Research*. 2022. Vol. 14. P. 2007–2015. DOI: <https://doi.org/10.2147/cmar.s355687>
51. Sasaki A., Nakamura Y., Togashi Y. et al. Enhanced tumor response to radiotherapy after PD-1 blockade in metastatic gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2020. Vol. 23, № 5. P. 893–903. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10120-020-01058-4>
52. Mimura K., Ogata T., Yoshimoto Y. et al. Phase I/II clinical trial of nivolumab in combination with oligo-fractionated irradiation for unresectable advanced or recurrent gastric cancer. *Communications Medicine*. 2023. Vol. 3, № 1. 111 p. DOI: <https://doi.org/10.1038/s43856-023-00343-4>
53. Ducreux M., Abou-Alfa G.K., Bekaii-Saab T. et al. The management of hepatocellular carcinoma. Current expert opinion and recommendations derived from the 24th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2022. *ESMO Open*. 2023. Vol. 8, № 3. 101567 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101567>
54. Rumgay H., Ferlay J., de Martel C. et al. Global, regional and national burden of primary liver cancer by subtype. *European Journal of Cancer*. 2022. Vol. 161. P. 108–118. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.11.023>
37. Zhang W., Yan C., Gao X. et al. Safety and Feasibility of Radiotherapy Plus Camrelizumab for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *The Oncologist*. 2021;26(7):e1110–24. DOI: <https://doi.org/10.1002/onco.13797>
38. Jing Z., Du D., Zhang N. et al. Combination of Radiation Therapy and Anti-PD-1 Antibody SHR-1210 in Treating Patients with Esophageal Squamous Cell Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physic*s. 2018;102(3):e31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.07.520>
39. Zhang W., Yan C., Zhang T. et al. Addition of camrelizumab to docetaxel, cisplatin, and radiation therapy in patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a phase 1b study. *Oncotarget*. 2021;10(1):1971418. DOI: [10.1080/2162402X.2021.1971418](https://doi.org/10.1080/2162402X.2021.1971418)
40. Zhu Y., Wen J., Li Q. et al. Toripalimab combined with definitive chemoradiotherapy in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (EC-CRT-001): a single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2023;24(4):371–82. DOI: [10.1016/S1470-2045\(23\)00060-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00060-8)
41. Park S., Oh D., Choi Y.L. et al. Durvalumab and tremelimumab with definitive chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2022;128(11):2148–58. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.34176>
42. Bando H., Kumagai S., Kotani D. et al. 1211P A multicenter phase II study of atezolizumab monotherapy following definitive chemoradiotherapy for unresectable locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (EPOC1802). *Annals of Oncology*. 2022;33:S1102–3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.1329>
43. Wang J., Cheng Y., Wu Y. et al. 1262TIP Efficacy and safety of consolidative camrelizumab following definitive concurrent chemoradiotherapy in patients with locally advanced esophageal squamous cell cancer. *Annals of Oncology*. 2022;33:S1124. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.1880>
44. Wu L., Li B., Wan G. et al. Phase II study of toripalimab in combination with induction chemotherapy and subsequent chemoradiation in patients with Advanced/Metastatic esophageal carcinoma (TR-EAT trial). *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physic*s. 2022;114(3):e167-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.07.1047>
45. Zhao W., Ke S., Cai X. et al. Radiotherapy plus camrelizumab and irinotecan for oligometastatic esophageal squamous cell carcinoma patients after first-line immunotherapy plus chemotherapy failure: An open-label, single-arm, phase II trial / W. Zhao et al. *Radiotherapy and Oncology*. 2023;184:109679. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2023.109679>
46. Liu C., Sun H., Huang W. et al. Sintilimab as maintenance treatment for local/regional recurrent esophageal squamous carcinoma after concurrent chemoradiotherapy: a single-arm lb/II phase study. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1193394. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1193394>
47. Kono K., Nakajima S., Mimura K. Current status of immune checkpoint inhibitors for gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2020;23(4):565–78. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10120-020-01090-4>
48. Liu Y., Hu P., Xu L. et al. Current Progress on Predictive Biomarkers for Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Gastric Cancer: How to Maximize the Immunotherapeutic Benefit? *Cancers*. 2023;15(8):2273. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15082273>
49. Tang Z., Wang Y., Liu D. et al. The Neo-PLANET phase II trial of neoadjuvant camrelizumab plus concurrent chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinoma of stomach or gastroesophageal junction. *Nature Communications*. 2022;13(1):6807. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34403-5>
50. Wei J., Lu X., Liu Q. et al. Efficacy and Safety of Sintilimab in Combination with Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (SHARED): Study Protocol of a Prospective, Multi-Center, Single-Arm Phase 2 Trial. *Cancer Management and Research*. 2022;14:2007–15. DOI: <https://doi.org/10.2147/cmar.s355687>
51. Sasaki A., Nakamura Y., Togashi Y. et al. Enhanced tumor response to radiotherapy after PD-1 blockade in metastatic gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2020;23(5):893–903. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10120-020-01058-4>
52. Mimura K., Ogata T., Yoshimoto Y. et al. Phase I/II clinical trial of nivolumab in combination with oligo-fractionated irradiation for unresectable advanced or recurrent gastric cancer. *Communications Medicine*. 2023;3(1):111. DOI: <https://doi.org/10.1038/s43856-023-00343-4>
53. Ducreux M., Abou-Alfa G.K., Bekaii-Saab T. et al. The management of hepatocellular carcinoma. Current expert opinion and recommendations derived from the 24th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2022. *ESMO Open*. 2023;8(3):101567. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101567>
54. Rumgay H., Ferlay J., de Martel C. et al. Global, regional and national burden of primary liver cancer by subtype. *European Journal of Cancer*. 2022;161:108–18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.11.023>

55. Patel T.H., Brewer J.R., Fan J. et al. FDA Approval Summary: Tremelimumab in combination with durvalumab for the treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2024. Vol. 30, № 2. P. 269–273. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-23-2124>
56. Yu J.I., Lee S.J., Lee J. et al. Clinical significance of radiotherapy before and/or during nivolumab treatment in hepatocellular carcinoma. *Cancer Medicine*. 2019. Vol. 8, № 16. P. 6986–6994. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.2570>
57. Smith W.H., Law A.S., Hulkower M. et al. The effect of radiation therapy on the objective response and outcomes with nivolumab for hepatocellular carcinoma. *Acta Oncologica*. 2020. Vol. 59, № 8. P. 940–943. DOI: <https://doi.org/10.1080/0284186x.2020.1769860>
58. Kudo M., Matilla A., Santoro A. et al. Checkmate-040: Nivolumab (NIVO) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) and Child-Pugh B (CPB) status. *Journal of Clinical Oncology*. 2019. Vol. 37, № 4(Suppl 1). 327 p. DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.4_suppl.327
59. Chiang C.-L., Chan A.C.Y., Chiu K.W.H. et al. Combined Stereotactic Body Radiotherapy and Checkpoint Inhibition in Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Potential Synergistic Treatment Strategy. *Frontiers in Oncology*. 2019. Vol. 9. 1157 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01157>
60. Tai W.M.D., Loke K.S.H., Gogna A. et al. A phase II open-label, single-center, nonrandomized trial of Y90-radioembolization in combination with nivolumab in Asian patients with advanced hepatocellular carcinoma: CA 209-678. *Journal of Clinical Oncology*. 2020. Vol. 38, № 15(Suppl 1). 4590 p. DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4590
61. Wehrenberg-Klee E., Goyal L., Dugan M. et al. Y-90 Radioembolization Combined with a PD-1 Inhibitor for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2018. Vol. 41, № 11. P. 1799–1802. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00270-018-1993-1>
62. Dong D., Zhu X., Wang H. et al. Prognostic significance of albumin-bilirubin score in patients with unresectable hepatocellular carcinoma undergoing combined immunotherapy and radiotherapy. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*. 2022. Vol. 66, №5. P. 662–670. DOI: <https://doi.org/10.1111/1754-9485.13398>
63. Chen Y.X., Yang P., Du S.S. et al. Stereotactic body radiotherapy combined with sintilimab in patients with recurrent or oligometastatic hepatocellular carcinoma: A phase II clinical trial. *World Journal of Gastroenterology*. 2023. Vol. 29, № 24. P. 3871–3882. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i24.3871>
64. Juloori A., Katipally R.R., Lemons J.M. et al. Phase I Randomized Trial of Stereotactic Body Radiotherapy Followed by Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab Alone in Advanced/Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2023. Vol. 115, № 1. P. 202–213. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.09.052>
65. Grassberger C., King G., Apisarnthanarax S. Combining immunotherapy and radiotherapy in hepatocellular carcinoma: the importance of irradiated tumor burden and the possible role of a low dose radiotherapy induction strategy. *Translational Cancer Research*. 2023. Vol. 12, № 4. P. 701–704. DOI: <https://doi.org/10.21037/tcr-23-192>
66. Xiang Y.J., Wang K., Zheng Y.T. et al. Effects of stereotactic body radiation therapy plus PD-1 inhibitors for patients with transarterial chemoembolization refractory. *Frontiers in Oncology*. 2022. Vol. 12. 839605 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.839605>
67. Chiang C.L., Chiu K.W.H., Lee F.A.S. et al. Combined Stereotactic Body Radiotherapy and Immunotherapy Versus Transarterial Chemoembolization in Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Matching Analysis. *Frontiers in Oncology*. 2021. Vol. 11. 798832 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.798832>
68. de la Torre-Aláez M., Matilla A., Varela M. et al. Nivolumab after selective internal radiation therapy for the treatment of hepatocellular carcinoma: a phase 2, single-arm study. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2022. Vol. 10, № 11. e005457 p. DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005457>
69. Somasundaram A., Helft P.R., Harris W.P. et al. A study of pembrolizumab (pembro) in combination with Y90 radioembolization in patients (pts) with poor prognosis hepatocellular carcinoma (HCC). *Journal of Clinical Oncology*. 2023. Vol. 41, № 4(Suppl.). 534 p. DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.4_suppl.534
70. Wang H., Liu J., Xia G. et al. Survival of pancreatic cancer patients is negatively correlated with age at diagnosis: a population-based retrospective study. *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10, № 1. 7048 p. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64068-3>
71. Rahma O., Katz M., Bauer T. et al. Randomized multicenter study of neoadjuvant chemoradiation therapy (CRT) alone or in combination with pembrolizumab in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2021. Vol. 9 (Suppl. 2). A1010 p. DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-sitc2021.960>
55. Patel TH, Brewer JR, Fan J et al. FDA Approval Summary: Tremelimumab in combination with durvalumab for the treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2024;30(2):269–73. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-23-2124>
56. Yu Ji, Lee SJ, Lee J et al. Clinical significance of radiotherapy before and/or during nivolumab treatment in hepatocellular carcinoma. *Cancer Medicine*. 2019;8(16):6986–94. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.2570>
57. Smith WH, Law AS, Hulkower M et al. The effect of radiation therapy on the objective response and outcomes with nivolumab for hepatocellular carcinoma. *Acta Oncologica*. 2020;59(8):940–3. DOI: <https://doi.org/10.1080/0284186x.2020.1769860>
58. Kudo M, Matilla A, Santoro A et al. Checkmate-040: Nivolumab (NIVO) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) and Child-Pugh B (CPB) status. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(4):327. DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.4_suppl.327
59. Chiang CL, Chan ACY, Chiu KWH et al. Combined Stereotactic Body Radiotherapy and Checkpoint Inhibition in Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Potential Synergistic Treatment Strategy. *Frontiers in Oncology*. 2019;9:1157. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01157>
60. Tai WMD, Loke KSH, Gogna A et al. A phase II open-label, single-center, nonrandomized trial of Y90-radioembolization in combination with nivolumab in Asian patients with advanced hepatocellular carcinoma: CA 209-678. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15):4590. DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4590
61. Wehrenberg-Klee E, Goyal L, Dugan M et al. Y-90 Radioembolization Combined with a PD-1 Inhibitor for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2018;41(11):1799–802. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00270-018-1993-1>
62. Dong D, Zhu X, Wang H et al. Prognostic significance of albumin-bilirubin score in patients with unresectable hepatocellular carcinoma undergoing combined immunotherapy and radiotherapy. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*. 2022;66(5):662–70. DOI: <https://doi.org/10.1111/1754-9485.13398>
63. Chen YX, Yang P, Du SS et al. Stereotactic body radiotherapy combined with sintilimab in patients with recurrent or oligometastatic hepatocellular carcinoma: A phase II clinical trial. *World Journal of Gastroenterology*. 2023;29(24):3871–82. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i24.3871>
64. Juloori A, Katipally RR, Lemons JM et al. Phase I Randomized Trial of Stereotactic Body Radiotherapy Followed by Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab Alone in Advanced/Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2023;115(1):202–13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.09.052>
65. Grassberger C, King G, Apisarnthanarax S. Combining immunotherapy and radiotherapy in hepatocellular carcinoma: the importance of irradiated tumor burden and the possible role of a low dose radiotherapy induction strategy. *Translational Cancer Research*. 2023;12(4):701–4. DOI: <https://doi.org/10.21037/tcr-23-192>
66. Xiang YJ, Wang K, Zheng YT et al. Effects of stereotactic body radiation therapy plus PD-1 inhibitors for patients with transarterial chemoembolization refractory. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:839605. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.839605>
67. Chiang CL, Chiu KWH, Lee FAS et al. Combined Stereotactic Body Radiotherapy and Immunotherapy Versus Transarterial Chemoembolization in Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Matching Analysis. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:798832. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.798832>
68. de la Torre-Aláez M, Matilla A, Varela M et al. Nivolumab after selective internal radiation therapy for the treatment of hepatocellular carcinoma: a phase 2, single-arm study. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2022;10(11):e005457. DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005457>
69. Somasundaram A, Helft PR, Harris WP et al. A study of pembrolizumab (pembro) in combination with Y90 radioembolization in patients (pts) with poor prognosis hepatocellular carcinoma (HCC). *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(4):534. DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.4_suppl.534
70. Wang H, Liu J, Xia G et al. Survival of pancreatic cancer patients is negatively correlated with age at diagnosis: a population-based retrospective study. *Scientific Reports*. 2020;10(1):7048. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64068-3>
71. Rahma O, Katz M, Bauer T et al. Randomized multicenter study of neoadjuvant chemoradiation therapy (CRT) alone or in combination with pembrolizumab in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2021;9(2):A1010. DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-sitc2021.960>

72. Tuli R., Keane F., Schoenfeld J.D. et al. A phase I/II study of durvalumab and stereotactic ablative body radiotherapy (SABR) in locally advanced (LA) and borderline resectable (BR) pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2023. Vol. 41, № 16(Suppl.). 4164 p. DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.4164
73. McCarthy P.M., Rendo M.J., Uy M.D. et al. Near Complete Pathologic Response to PD-1 Inhibitor and Radiotherapy in a Patient with Locally Advanced Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *OncoTargets and Therapy*. 2021. Vol. 14. P. 3537–3544. DOI: <https://doi.org/10.2147/ott.s311661>
74. Xie C., Duffy A.G., Brar G. et al. Immune Checkpoint Blockade in Combination with Stereotactic Body Radiotherapy in Patients with Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2020. Vol. 26, № 10. P. 2318–2326. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-19-3624>
75. Parikh A.R., Szabolcs A., Allen J.N. et al. Radiation therapy enhances immunotherapy response in microsatellite stable colorectal and pancreatic adenocarcinoma in a phase II trial. *Nature Cancer*. 2021. Vol. 2, № 11. P. 1124–1135. DOI: <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00269-7>
76. Chen I.M., Johansen J.S., Theile S. et al. Randomized Phase II Study of Nivolumab With or Without Ipilimumab Combined With Stereotactic Body Radiotherapy for Refractory Metastatic Pancreatic Cancer (CheckPAC). *Journal of Clinical Oncology*. 2022. Vol. 40, № 27. P. 3180–3189. DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.21.02511>
77. Xi Y., Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Translational Oncology*. 2021. Vol. 14, № 10. 101174 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101174>
78. Lumish M.A., Cercek A. Immunotherapy for the treatment of colorectal cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 2021. Vol. 123, № 3. P. 760–774. DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.26357>
79. Salvatore L., Bensi M., Corallo S. et al. Phase II study of preoperative (PREOP) chemoradiotherapy (CRT) plus avelumab (AVE) in patients (PTS) with locally advanced rectal cancer (LARC): The AVANA study. *Journal of Clinical Oncology*. 2021. Vol. 39, № 15(Suppl.). 3511 p. DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.3511
80. Inamori K., Togashi Y., Bando H. Translational research of VOLTAGE-A: Efficacy predictors of preoperative chemoradiotherapy and consolidation nivolumab in patients with both microsatellite stable and microsatellite instability-high locally advanced rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2021. Vol. 39, № 3(Suppl.). 100 p. DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.3_suppl.100
81. Shamseddine A., Zeidan Y., Bouferraa Y. et al. SO-30 Efficacy and safety of neoadjuvant short-course radiation followed by mFOLFOX-6 plus avelumab for locally-advanced rectal adenocarcinoma: A verrectal study. *Annals of Oncology*. 2021. Vol. 32. S215 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.054>
82. Lin Z., Cai M., Zhang P. et al. Phase II, single-arm trial of preoperative short-course radiotherapy followed by chemotherapy and camrelizumab in locally advanced rectal cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2021. Vol. 9, № 11. e003554 p. DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003554>
83. Monjazeb A.M., Giobbie-Hurder A., Lako A. et al. A Randomized Trial of Combined PD-L1 and CTLA-4 Inhibition with Targeted Low-Dose or Hypofractionated Radiation for Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2021. Vol. 27, № 9. P. 2470–2480. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-4632>
84. Segal N.H., Cercek A., Ku G. et al. Phase II Single-arm Study of Durvalumab and Tremelimumab with Concurrent Radiotherapy in Patients with Mismatch Repair–proficient Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2021. Vol. 27, № 8. P. 2200–2208. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-2474>
85. Parikh A.R., Szabolcs A., Allen J.N. et al. Radiation therapy enhances immunotherapy response in microsatellite stable colorectal and pancreatic adenocarcinoma in a phase II trial. *Nature Cancer*. 2021. Vol. 2, № 11. P. 1124–1135. DOI: <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00269-7>
86. Yang J., Bi F., Gou H. Complete Pathologic Response After Concurrent Treatment with Pembrolizumab and Radiotherapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Case Report. *OncoTargets and Therapy*. 2021. Vol. 14. P. 2555–2561. DOI: <https://doi.org/10.2147/ott.s298333>
72. Tuli R, Keane F, Schoenfeld JD et al. A phase I/II study of durvalumab and stereotactic ablative body radiotherapy (SABR) in locally advanced (LA) and borderline resectable (BR) pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16):4164. DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.4164
73. McCarthy PM, Rendo MJ, Uy MD et al. Near Complete Pathologic Response to PD-1 Inhibitor and Radiotherapy in a Patient with Locally Advanced Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *OncoTargets and Therapy*. 2021;14:3537–44. DOI: <https://doi.org/10.2147/ott.s311661>
74. Xie C, Duffy AG, Brar G et al. Immune Checkpoint Blockade in Combination with Stereotactic Body Radiotherapy in Patients with Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2020;26(10):2318–26. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-19-3624>
75. Parikh AR, Szabolcs A, Allen JN et al. Radiation therapy enhances immunotherapy response in microsatellite stable colorectal and pancreatic adenocarcinoma in a phase II trial. *Nature Cancer*. 2021;2(11):1124–35. DOI: <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00269-7>
76. Chen IM, Johansen JS, Theile S et al. Randomized Phase II Study of Nivolumab With or Without Ipilimumab Combined With Stereotactic Body Radiotherapy for Refractory Metastatic Pancreatic Cancer (CheckPAC). *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(27):3180–9. DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.21.02511>
77. Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Translational Oncology*. 2021;14(10):101174. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101174>
78. Lumish MA, Cercek A. Immunotherapy for the treatment of colorectal cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 2021;123(3):760–74. DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.26357>
79. Salvatore L, Bensi M, Corallo S et al. Phase II study of preoperative (PREOP) chemoradiotherapy (CRT) plus avelumab (AVE) in patients (PTS) with locally advanced rectal cancer (LARC): The AVANA study. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15):3511. DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.3511
80. Inamori K, Togashi Y, Bando H. Translational research of VOLTAGE-A: Efficacy predictors of preoperative chemoradiotherapy and consolidation nivolumab in patients with both microsatellite stable and microsatellite instability-high locally advanced rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(3):100. DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.3_suppl.100
81. Shamseddine A, Zeidan Y, Bouferraa Y et al. SO-30 Efficacy and safety of neoadjuvant short-course radiation followed by mFOLFOX-6 plus avelumab for locally-advanced rectal adenocarcinoma: A verrectal study. *Annals of Oncology*. 2021;32:S215. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.054>
82. Lin Z, Cai M, Zhang P et al. Phase II, single-arm trial of preoperative short-course radiotherapy followed by chemotherapy and camrelizumab in locally advanced rectal cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2021;9(11):e003554. DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003554>
83. Monjazeb AM, Giobbie-Hurder A, Lako A et al. A Randomized Trial of Combined PD-L1 and CTLA-4 Inhibition with Targeted Low-Dose or Hypofractionated Radiation for Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2021;27(9):2470–80. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-4632>
84. Segal NH, Cercek A, Ku G et al. Phase II Single-arm Study of Durvalumab and Tremelimumab with Concurrent Radiotherapy in Patients with Mismatch Repair–proficient Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2021;27(8):2200–8. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-2474>
85. Parikh AR, Szabolcs A, Allen JN et al. Radiation therapy enhances immunotherapy response in microsatellite stable colorectal and pancreatic adenocarcinoma in a phase II trial. *Nature Cancer*. 2021;2(11):1124–35. DOI: <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00269-7>
86. Yang J, Bi F, Gou H. Complete Pathologic Response After Concurrent Treatment with Pembrolizumab and Radiotherapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Case Report. *OncoTargets and Therapy*. 2021;14:2555–61. DOI: <https://doi.org/10.2147/ott.s298333>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Проблеми визначення надійних біомаркерів для вибору пацієнтів, які отримають користь від комбінованої терапії, оптимальних доз ІКТ, послідовності ІКТ та радіотерапії, фракціонування ПТ, потребують вирішення в майбутніх дослідженнях. Для поліпшення ефективності лікування та розробки оптимізованих терапевтичних схем подальшого вивчення заслуговують механізми синергічної взаємодії ПТ та імунотерапії ІКТ.

The problems of determining reliable biomarkers for selecting patients who will benefit from combination therapy, optimal ICIs doses, sequencing of ICIs and radiotherapy, and RT fractionation need to be addressed in future studies. To improve the effectiveness of treatment and develop optimized therapeutic regimens, the mechanisms of synergistic interaction between RT and ICIs immunotherapy deserve further study.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

The authors state no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Financed by the state budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Сорочан Павло Павлович – кандидат медичних наук, завідувач лабораторії радіаційної імунології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: pavso@gmail.com

моб.: +38 (067) 280-28-03

Внесок автора: розробка концепції статті, коригування рукопису статті, остаточне схвалення рукопису.

Прохач Наталія Едуардівна – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник лабораторії радіаційної імунології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: pronat04@gmail.com

моб.: +38(050) 633-59-77

Внесок автора: формулювання актуальності, мети та висновків статті.

Насонова Алла Миколаївна – кандидат медичних наук, завідувачка відділення клінічної онкології та гематології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: nasonaln@gmail.com

моб.: +38 (067) 578-21-47

Внесок автора: підбір літературних джерел.

Громакова Інна Сергіївна – молодший науковий співробітник лабораторії радіаційної імунології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: mailgromakova@gmail.com

моб.: +38 (099) 956-70-23

Внесок автора: інформаційний пошук та аналіз наукових публікацій за темою статті.

Sorochan Pavlo Pavlovych – Candidate of Medical Sciences, Head of Laboratory of Radiation Immunology of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: pavso@gmail.com

tel.: +38 (067) 280-28-03

Author's contribution: development of the article concept, correction of the article, final approval of the manuscript.

Prokhach Natalia Eduardivna – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Senior Researcher of Laboratory of Radiation immunology of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: pronat04@gmail.com

tel.: +38(050) 633-59-77

Author's contribution: establishment of relevance, purpose, and conclusions of the article.

Nasonova Alla Mykolaivna – Candidate of Medical Sciences, Clinical Oncologist, Head of the Department of Clinical Oncology and Hematology of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: nasonaln@gmail.com

моб.: +38 (067) 578-21-47

Author's contribution: development of the article concept, the interpretation of the results.

Hromakova Inna Serhiivna – Junior Researcher of Laboratory of Radiation Immunology of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: mailgromakova@gmail.com

tel.: +38 (099) 956-70-23

Author's contribution: information search and analysis of scientific publications on the topic of the article, writing the text of the article.

Артиух Сергій Володимирович – кандидат медичних наук, старший дослідник, старший науковий співробітник відділу радіології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024; доцент кафедри радіології та радіаційної медицини Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: Artiukhsergii@ukr.net

моб.: +38 (093) 662-28-33

Внесок автора: коригування рукопису статті, остаточне схвалення рукопису.

Громакова Ірина Андріївна – старший науковий співробітник лабораторії радіаційної імунології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: radimiririna@gmail.com

моб.: +38 (099) 428-36-13

Внесок автора: інформаційний пошук та аналіз наукових публікацій за темою статті, написання тексту статті.

Artiukh Sergii Volodymyrovych – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Senior Researcher of Radiology Department of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024; Associate Professor of Department of Radiology and Radiation Medicine of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4, Nauki Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: Artiukhsergii@ukr.net

tel.: +38 (093) 662-28-33

Author's contribution: correction of the manuscript, final approval of the manuscript.

Hromakova Iryna Andriivna – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of Laboratory of Radiation Immunology of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: radimiririna@gmail.com

tel.: +38 (099) 428-36-13

Author's contribution: information search and analysis of scientific publications on the topic of the article, writing the text of the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
05.03.2024

Отримано після рецензування
Received after review
25.04.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
11.06.2024

Опубліковано
Published
18.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.267-274>
УДК: 616.33:617.089



Лапароскопічна гастректомія при множинних нейроендокринних пухлинах шлунка I типу: презентація випадку

Мамонтов І.М.¹, <https://orcid.org/0000-0003-0059-2715>, e-mail: ivan.n.mamontov@gmail.com
Тамм Т.І.¹, <https://orcid.org/0000-0001-6372-2092>, e-mail: tamm_ti@ukr.net
Крамаренко К.О.¹, <https://orcid.org/0000-0002-1997-8928>, e-mail: kakram1966@gmail.com
Юрков М.П.², <https://orcid.org/0009-0004-5353-5751>, e-mail: docu0560@gmail.com
Ансарі С.Х.², <https://orcid.org/0009-0008-7906-837X>, e-mail: sabra199623@gmail.com
Ткемаладзе Д.Ю.¹, <https://orcid.org/0009-0005-7036-4218>, e-mail: simona.tkemaladze@gmail.com
Ситнік Д.А.³, <https://orcid.org/0000-0002-4885-334X>, e-mail: sytnik1279@gmail.com
Устінов А.Т.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2445-3648>, e-mail: drustinovkharkiv@gmail.com

¹Харківський національний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

²Комунальне некомерційне підприємство
«Міська клінічна лікарня № 2 імені проф. О.О. Шалімова»
Харківської міської ради, Харків, Україна

³Полтавський державний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, Полтава, Україна

Laparoscopic total gastrectomy for multiple type I gastric neuroendocrine tumours: a case report

Mamontov I.M.¹, <https://orcid.org/0000-0003-0059-2715>, e-mail: ivan.n.mamontov@gmail.com
Tamm T.I.¹, <https://orcid.org/0000-0001-6372-2092>, e-mail: tamm_ti@ukr.net
Kramarenko K.O.¹, <https://orcid.org/0000-0002-1997-8928>, e-mail: kakram1966@gmail.com
Yurkov M.P.², <https://orcid.org/0009-0004-5353-5751>, e-mail: docu0560@gmail.com
Ansari S.K.², <https://orcid.org/0009-0008-7906-837X>, e-mail: sabra199623@gmail.com
Tkemaladze D.Y.¹, <https://orcid.org/0009-0005-7036-4218>, e-mail: simona.tkemaladze@gmail.com
Sytnik D.A.³, <https://orcid.org/0000-0002-4885-334X>, e-mail: sytnik1279@gmail.com
Ustinov A.T.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2445-3648>, e-mail: drustinovkharkiv@gmail.com

¹Kharkiv National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²Municipal non-profit enterprise city
«Clinikal hospital №2 named after prof. O.O. Shalimov»
of Kharkiv City Council, Kharkiv, Ukraine

³Poltava State Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Poltava, Ukraine

Ключові слова:

хронічний аутоімунний гастрит, атрофічний гастрит, множинні нейроендокринні пухлини шлунка, нейроендокринні пухлини шлунка I типу, ентерохромафіноподібні клітини, лапароскопічна тотальна гастректомія.

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Нейроендокринні пухлини шлунка (НЕПШ) розвиваються з його нейроендокринних клітин. Тип I НЕПШ пов'язаний з хронічним атрофічним гастритом (ХАГ). Множинні НЕПШ зустрічаються рідко.

Мета роботи – презентувати рідкісний випадок множинних нейроендокринних пухлин шлунка.

Матеріали та методи. Під час планової гастроскопії у жінки 44 років з ХАГ та анемією в анамнезі виявлено множинні (15–20) поліпи розміром 2–9 мм. Була проведена біопсія. При патогістологічному дослідженні біопсійного матеріалу із забарвленням гематоксиліном та еозином ці поліпи розцінено як недиференційований рак. Зроблена повторна гастроскопія. Три найбільші поліпи (5–9 мм) видалили методом петлевої поліпектомії. Повторне гістопатологічне дослідження показало специфічні ознаки НЕПШ з індексом проліферації Ki-67 < 3%; цитокератин 18, хромогранін А, синаптофізин, INSM1 були позитивними в клітинах новоутворення. Виконано лапароскопічну гастректомію.

Для кореспонденції:

Мамонтов Іван Миколайович
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України; кафедра хірургії № 6; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: ivan.n.mamontov@gmail.com

© Мамонтов І.М., Тамм Т.І.,
Крамаренко К.О., Юрков М.П.,
Ансарі С.Х., Ткемаладзе Д.Ю.,
Ситнік Д.А., Устінюв А.Т., 2024

Тривалість операції 255 хв, крововтрата 50 мл. Патогістологічне дослідження препарату виявило множинні НЕПШ G1. Усі пухлини обмежені слизовою оболонкою та підслизовою основою шлунка, найбільший розмір найбільшого вогнища пухлини 5 мм, що відповідає pT1(m). Ознак лімфоваскулярної або периневральної інвазії не виявлено (L0 V0 Pn0). Досліджено 18 регіонарних лімфатичних вузлів, у жодному метастазів описаної пухлини не визначається (0/18, pN0). Краї резекції стравоходу та дванадцятипалої кишки без ознак пухлинного росту (R0). Поза межами пухлин у слизовій оболонці тіла шлунка наявні ознаки хронічного запалення, визначаються вогнища повної кишкової метаплазії та змішаної атрофії залоз, також наявні фокуси нодулярної гіперплазії нейроендокринних клітин.

Висновки. Ми повідомили про рідкісний випадок множинних НЕПШ типу I (pT1N0M0) з анемією внаслідок аутоімунного ХАГ. Лапароскопічна гастректомія є методом вибору в лікуванні таких хворих.

Для цитування:

Мамонтов І.М., Тамм Т.І., Крамаренко К.О., Юрков М.П., Ансарі С.Х., Ткемаладзе Д.Ю., Ситнік Д.А., Устінюв А.Т. Лапароскопічна гастректомія при множинних нейроендокринних пухлинах шлунка I типу: презентація випадку. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2024. Т. 32. № 2. С. 267–274.
DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.267-274>

Key words:

chronic autoimmune gastritis, atrophic gastritis, multiple gastric neuroendocrine tumours, type-I gastric neuroendocrine tumours, enterochromaffin-like cells, Laparoscopic total gastrectomy.

For correspondence:

Мамонтов Іван Миколайович
Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; Department of Surgery No. 6;
4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: ivan.n.mamontov@gmail.com

© Мамонтов І.М., Тамм Т.І.,
Крамаренко К.О., Юрков М.П.,
Ансарі С.Х., Ткемаладзе Д.Ю.,
Ситнік Д.А., Устінюв А.Т., 2024

ABSTRACT

Background. The gastric neuroendocrine tumours (G-NETs), arising from neuroendocrine cells within the stomach. Type I lesions are associated with chronic atrophic gastritis (CAG). Multiple G-NETs are rare.

Purpose – of our report is to describe a rare case of multiple Type-I G-NETs.

Material and methods. During routine gastroscopy in a 44-year-old female with history of CAG and anaemia, multiple (15–20) polyps of size 2–9 mm were found. Multiple biopsies were obtained. Histopathological examination with haematoxylin and eosin staining described these lesions as undifferentiated cancer. Repeated gastroscopy was done. The three biggest polyps (5–9 mm) were removed by snare polypectomy. Repeated histopathological examination was specific for G-NET. The neoplasm presented Ki-67 proliferation index of < 3%; Cytokeratin 18, Chromogranin A, Synaptophysin, INSM1 were positive in neoplasm cells. Laparoscopic total gastrectomy was done.

The operative time was 255 min, and the blood loss was 50 ml. Histopathological examination of a surgical specimen revealed multiple, Grade 1 G-NET (fig. 1–3). All lesions are limited to the mucosa and submucosa of the stomach, the longest size of the largest tumour lesion is 5 mm, what corresponds to pT1(m). No signs of lymphovascular or perineural invasion were found (L0 V0 Pn0). 18 regional lymph nodes were examined, no metastases were detected (0/18, pN0). Edges of resections of the esophagus and duodenum without signs of tumour growth (R0). Outside of tumours, there were signs of chronic inflammation of the stomach mucosa, with intestinal metaplasia and mixed glandular atrophy, there are also foci of nodular hyperplasia of neuroendocrine cells.

Conclusion. We reported a rare case of multiple type-I G-NETs (pT1N0M0) with pernicious anaemia due to autoimmune CAG. Laparoscopic total gastrectomy is a method of choice in treatment of such patients.

For citation:

Mamontov IM, Tamm TI, Kramarenko KO, Yurkov MP, Ansari SK, Tkemaladze DY, Sytnik DA, Ustinov AT. Laparoscopic total gastrectomy for multiple type I gastric neuroendocrine tumours: a case report. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2024;32(2):267–274. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.267-274>

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом ініціативної науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України «Особливості розвитку запальної реакції в хірургії органів черевної порожнини і м'яких тканин», номер державної реєстрації 0123U104366, прикладна, термін виконання 2023–2026 рр., керівник – доктор медичних наук, професор І.М. Мамонтов.

Relationship with academic programs, plans and themes

The article is a fragment of the research project of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine «Features of the development of the inflammatory reaction in surgery of abdominal organs and soft tissues», state registration number – 0123U104366, applied, implementation term 2023–2026, led by Doctor of Medical Sciences, Professor I.M. Mamontov.

ВСТУП

Нейроендокринні пухлини шлунка (НЕПШ) розвиваються з його нейроендокринних клітин і становлять 7–8% усіх нейроендокринних новоутворень травної системи [1, 2].

У 1993 році було визначено три типи НЕПШ [2, 3]. Ураження I типу (приблизно 70–80% від загальної кількості) пов'язані з хронічним атрофічним гастритом (ХАГ). Ці пухлини мають хороший прогноз із 5-річною виживаністю в 96% випадків. Ураження типу II (приблизно 5–8% карциноідів шлунка) пов'язані з гастриномою та синдромом Золлінгера–Еллісона, що виникає в результаті та найчастіше пов'язане із множинною ендокринною неоплазією типу 1. Ці ураження мають проміжний злоякісний потенціал із метастазуванням до 30%. Карциноїди шлунка III типу (15–20%) мають найбільш злоякісний потенціал із приблизно 50–100% метастазуванням. Вони являють собою спорадичні ураження, що виникають у нормальному шлунку й пов'язані з гіршим прогнозом (75–80% 5-річна виживаність) [2, 4, 5].

Мета роботи – презентувати рідкісний випадок множинних НЕПШ.

INTRODUCTION

The gastric neuroendocrine tumours (G-NETs), arising from neuroendocrine cells within the stomach, represent 7%–8% of all digestive neuroendocrine neoplasms [1, 2].

In 1993, three subtypes of G-NETs were defined [2, 3]. Type I lesions (approximately 70–80% of the total) are associated with chronic atrophic gastritis (CAG). These tumours have a good prognosis with 5-year survivals quoted at 96%. Type II lesions (approximately 5–8% of gastric carcinoids) are associated with gastrinomas and the resulting Zollinger–Ellison syndrome, most frequently associated with multiple endocrine neoplasia type 1. These lesions are of intermediate malignant potential with up to 30% metastasizing. Type III gastric carcinoids (15–20%) have most malignant potential with approximately 50–100% metastasize. They are sporadic lesions arising in otherwise normal gastric and associated with a poorer prognosis (75–80% 5-year survival) [2, 4, 5].

In this report, we described a rare case of multiple Type-I G-NETs.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Презентація випадку

Під час планової гастроскопії у жінки 44 років з ХАГ та анемією в анамнезі виявлено множинні (15–20) поліпи розміром 2–9 мм. Була проведена біопсія. При патогістологічному дослідженні біопсійного матеріалу із забарвленням гематоксиліном та еозином ці поліпи розцінено як недиференційований рак. Зроблена повторна гастроскопія. Три найбільші поліпи (5–9 мм) видалили методом петлевої поліпектомії. Повторне гістопатологічне дослідження показало специфічні ознаки НЕПШ з індексом проліферації Ki-67 < 3%; цитокератин 18, хромогранін А, синаптофізин, INSM1 були позитивними в клітинах новоутворення. Згідно з цими результатами, відповідно до класифікації ВООЗ/2017, НЕПШ мала високу диференціацію (G1) [2].

Після обговорення пацієнтці запропоновано оперативне лікування – гастректомію.

Основні лабораторні дані перед оперативним лікуванням наведені в таблиці 1 та мали ознаки легкої анемії. Крім того був підвищений рівень хромограніну А та гастрину в сироватці крові.

Трансабдомінальне ультразвукове дослідження та комп'ютерна томографія не виявили патологічних змін, у тому числі регіонарної лімфаденопатії. Пацієнтці виконано лапароскопічну гастректомію, лімфодисекцію D2 та інтракорпоральну реконструкцію за Ру. Тривалість операції 255 хв, крововтрата 50 мл. Патогістологічне дослідження препарату виявило множинні НЕПШ G1 (рис. 1–3). Усі пухлини обмежені слизовою оболонкою та підслизовою основою шлунка, найбільший розмір найбільшого вогнища пухлини 5 мм, що відповідає pT1(m). Ознак лімфоваскулярної або периневральної інвазії не виявлено (L0 V0 Pn0). Досліджено 18 регіонарних лімфатичних вузлів, у жодному метастазів описаної пухлини не визначається (0/18, pN0). Краї резекцій стравоходу та дванадцяти-

MATERIALS AND METHODS

Case presentation

During routine gastroscopy in a 44-year-old female with history of CAG and anaemia, multiple (15–20) polyps of size 2–9 mm were found. Multiple biopsies were obtained. Histopathological examination with haematoxylin and eosin staining described these lesions as undifferentiated cancer. Repeated gastroscopy was done. The three biggest polyps (5–9 mm) were removed by snare polypectomy. Repeated histopathological examination was specific for G-NET. The neoplasm presented Ki-67 proliferation index of < 3%; Cytokeratin 18, Chromogranin A, Synaptophysin, INSM1 were positive in neoplasm cells. From these findings, according to WHO/2017 classification, the G-NET was of low histological grading (G1) [2].

After discussion, according to multiple lesions total gastrectomy was suggested.

Basic laboratory results before procedure are depicted on Table 1 and included mild anaemia, and elevated serum chromogranin A and gastrin.

Transabdominal ultrasound and CT demonstrated no pathological findings including no regional lymphadenopathy. The patient underwent a laparoscopic total gastrectomy, D2 lymphadenectomy, and intracorporeal Roux-en-Y reconstruction. The operative time was 255 min, and the blood loss was 50 ml. Histopathological examination of a surgical specimen revealed multiple, Grade 1 G-NET (fig. 1–3). All lesions are limited to the mucosa and submucosa of the stomach, the longest size of the largest tumour lesion is 5 mm, what corresponds to pT1(m). No signs of lymphovascular or perineural invasion were found (L0 V0 Pn0). 18 regional lymph nodes were examined, no metastases were detected (0/18, pN0). Edges of resections of the esophagus and duodenum without signs of tumour growth (R0). Outside of tumours, there were signs of chronic inflammation of the stomach mucosa, with

палої кишки без ознак пухлинного росту (R0). Поза межами пухлин у слизовій оболонці тіла шлунка наявні ознаки хронічного запалення, визначаються вогнища повної кишкової метаплазії та змішаної атрофії залоз, також наявні фокуси нодулярної гіперплазії нейроендокринних клітин (рис. 4). Такі зміни найбільш ймовірно відповідають аутоімунному атрофічному метапластичному гастриту. *Helicobacter pylori* не виявлено.

intestinal metaplasia and mixed glandular atrophy, there are also foci of nodular hyperplasia of neuroendocrine cells (fig. 4). Such changes are most likely to correspond autoimmune atrophic metaplastic gastritis. *Helicobacter pylori* was not detected.

Таблиця 1. Основні лабораторні дані
Table 1. Basic laboratory data

Аналіз / Test	Значення / Value	Нормальне значення / Normal limits
Гемоглобін / Haemoglobin	105 g/L	121–151 g/L
Еритроцити / Red cell count	$3,6 * 10^{12} /L$	$(3,9–5,1) * 10^{12} /L$
Гематокрит / HTC	32%	36–48%
Лейкоцити / White cell count	$8,5 * 10^9/L$	$(4,5–11,0) * 10^9/L$
Тромбоцити / Platelets	$262 * 10^9/L$	$(180–320) * 10^9/L$
Білірубін / Bilirubin	16,2 мкмоль/л	8,5–20,5 мкмоль/л
Креатинін / Creatinine	87,4 мкмоль/л	53–97 мкмоль/л
Сечовина / Urea	3,18 ммоль/л	< 8,3 ммоль/л
ALT	13 од/л	< 37 од/л
AST	23 од/л	< 31 од/л
Хромогранін А / Chromogranin A	347,2 нг/мл	< 101,9 нг/мл
Гастрин / Gastrin	664 пг/мл	< 100 пг/мл



a



b

Рис.1. Патогістологічне дослідження препарату.

Атрофічна слизова шлунка з нейроендокринними пухлинами(⋈) та рубцями після ендоскопічної поліпектомії (⇒)
 (фото з різних сторін а, б)

Fig. 1. Specimen. Atrophic gastric mucosa with neuroendocrine tumour (⋈) and scars after endoscopic polypectomy (⇒)
 (photos from different sides a, b)

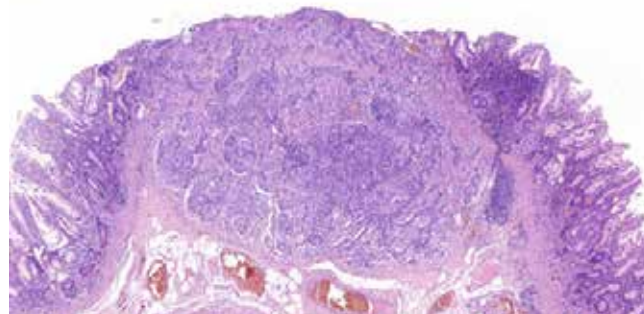


Рис. 2. Слизова оболонка тіла шлунка – високодиференційована нейроендокринна пухлина.
 Збільшення x50, гематоксилін-еозин

Fig. 2. Gastric mucosa of the body of the stomach with well-differentiated neuroendocrine tumour.
 Magnification x50, hematoxylin-eosin

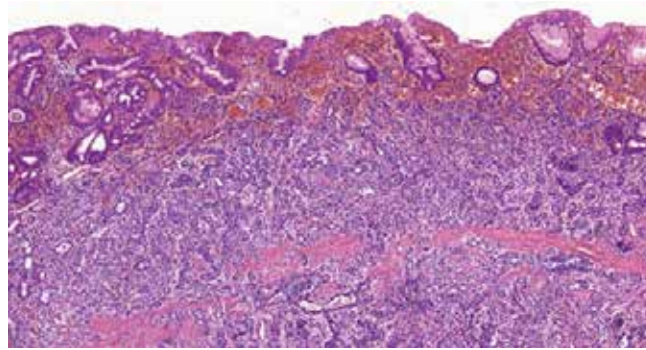


Рис. 3. Слизова оболонка тіла шлунка – високодиференційована нейроендокринна пухлина.
Збільшення x100, гематоксилін-еозин

Fig. 3. Gastric mucosa of the body of the stomach with well-differentiated neuroendocrine tumour.
Magnification x100, hematoxylin-eosin

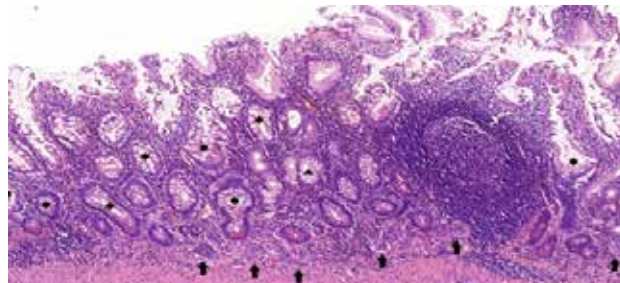


Рис. 4. Слизова оболонка тіла шлунка – атрофічний гастрит з повною кишковою (★) та пілоричною (▲) метаблазією залоз, нодулярна гіперплазія нейроендокринних клітин (▲). Збільшення x100, гематоксилін-еозин

Fig. 4. Gastric mucosa – atrophic gastritis with complete intestinal (★) and pyloric (▲) gland metaplasia, nodular hyperplasia of neuroendocrine cells (▲). x100 magnification, hematoxylin-eosin

Післяопераційний перебіг захворювання без ускладнень, пацієнтка була виписана на 10-й день після операції, гастрин у сироватці крові нормалізувався. Через 12 місяців після операції пацієнтка почувається добре.

The postoperative course was uneventful, and patient was discharged on postoperative day 10. Serum gastrin normalized after surgery. The patient has been doing well to date at postoperative month 12.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Нейроендокринні пухлини шлунка I типу походять із enteroхромафіноподібних (ECL) клітин, які є основними нейроендокринними клітинами слизової оболонки шлунка. У пацієнтів із ХАГ знижена секреція шлункової кислоти стимулює секрецію гастрину, що призводить до трансформації ECL клітин у карциноїд [4, 5]. Це було доведено в експериментальних роботах [6, 7]. Отримані дані свідчать про те, що стимульоване гастрином посилене вивільнення гістаміну з клітин ECL може діяти як аутокринний фактор росту гіперплазії та неоплазії клітин ECL.

Випадки з множинними НЕПШ досить рідкісні і переважно публікуються як випадки або невеликі серії випадків [8–13]. Загалом, захворюваність I типу НЕПШ значно варіюється. У дослідженні L. Vannella та співавт. [15] на момент встановлення діагнозу ХАГ НЕПШ було діагностовано у 2,4% пацієнтів і у 6 пацієнтів із 214 розвинулися НЕПШ типу I із річним рівнем захворюваності (людино-рік) 0,4%. Ретроспективне когортне дослідження показало, що протягом періоду спостереження від 3 до 7,5 років (у середньому 5 років) серед 176 пацієнтів з ХАГ НЕПШ розвинулися у 33, що відповідає річній кумулятивній частоті 5,7% [16].

Type-1 G-NETs originate from enterochromaffin-like (ECL) cells, which are the main neuroendocrine cells in the gastric mucosa. In patients with CAG, decreased gastric acid secretion stimulates the secretion of gastrin, and ECL cells transform into a carcinoid [4, 5]. This way was proven in experiment works [6, 7]. The obtained data suggest that stimulated by gastrin increased histamine releasing from ECL cells may act as an autocrine growth factor for ECL cell hyperplasia and neoplasia.

Cases with multiple G-NETs are quite rare and mainly published as case reports or small series of patients [8–13]. In general, the incidence of Type I G-NETs varies considerably. In a study by L. Vannella et al [15] it was diagnosed 2.4% patients at the moment when CAG was diagnosed and 6 patients out of 214 developed Type I G-NETs with an annual incidence rate (person-year) of 0.4%. The retrospective cohort study showed that during follow up from 3 to 7.5 years (median 5 years) among 176 patients with CAG G-NETs developed in 33, corresponding to an annual cumulative incidence of 5.7% [16].

In this paper, we present a case of multiple G-NETs in atrophic gastritis with hypergastrinemia. The increased

У цій статті ми представляємо випадок множинних НЕПШ при атрофічному гастриті з гіпергастринемією. Нейроендокринним пухлинним маркером слугував підвищений рівень хромограніну А.

Незважаючи на гарний прогноз при НЕПШ типу I, є повідомлення про ураження лімфатичних вузлів [9, 13, 14], а також всі ознаки прогресії пухлини з лімфатичними вузлами та дистальними метастазами [17]. У роботі з лікарні Mount Sinai із 56 випадків із НЕПШ I типу у 2 (5,4%) пацієнтів виявлено ураження регіонарних лімфовузлів. Серед 56 випадків хірургічне видалення виконано у 46,4% [13].

Для лікування НЕПШ типу I ендоскопічні методи, такі як резекція слизової оболонки або ендоскопічна дисекція підслизової оболонки, можуть бути доцільними [18]. Однак, у разі множинних уражень їх важко контролювати ендоскопічними процедурами. Одним із хірургічних методів лікування є антрумектомія – дистальна резекція шлунка, мета якої усунення продукції гастрину та уникнення, таким чином, стимулювання ECL клітин [11, 19]. Але тотальна гастректомія залишається операцією вибору у випадку множинних НЕПШ [13, 14, 20]. Крім того, ХАГ асоціюється з підвищеним ризиком раку шлунка. У звіті K. Furumoto et al. було два випадки множинних НЕПШ і один випадок карциноідно-аденокарциномної пухлини [9].

Зрештою, враховуючи молодий вік пацієнтки, множинні ураження та ХАГ, було прийнято рішення виконати лапароскопічну гастректомію. Лапароскопічний доступ має величезні переваги як міні-інвазивне втручання.

Патогістологічне дослідження показало відсутність уражень лімфатичних вузлів, а всі пухлини відповідали pT1.

chromogranin A level served as neuroendocrine tumour marker.

Despite overall good prognosis in Type I G-NETs, there are reports about lymph nodes involvement [9, 13, 14] and all signs of tumour progression with lymph nodes and distal metastasis [17]. In the report from the Mount Sinai Hospital out of 56 cases with type I gastric NETs, 2 (5.4%) patients demonstrated regional lymph node involvement. Among 56 cases surgical resection was done in 46.4% [13].

For the treatment of type I G-NETs, endoscopic modalities like mucosal resection or endoscopic submucosal dissection may be considered [18]. In the case of multiple lesions, however, it is difficult to be controlled by endoscopic procedures. Although antrectomy has been proved to be effective in abolishing hypergastrinemia [11, 19]. But total gastrectomy may be the procedure of choice when there were multiple small lesions throughout the stomach [13, 14, 20]. Also, CAG is associated with an increased risk of gastric carcinoma. In the Report by K. Furumoto et al. there were 2 cases of multiple G-NETs and 1 case of a carcinoid-adenocarcinoma tumour [9].

Afterall, including young age, multiple lesions and CAG the decision was to perform a laparoscopic total gastrectomy which has huge benefit as a miniinvasive procedure and good result was archived. There was no lymph node involment, no distal metastasis and all the lesions corresponded pT1.

ВИСНОВКИ

Ми повідомили про рідкісний випадок множинних НЕПШ типу I (pT1N0M0) з анемією внаслідок аутоімунного ХАГ. Лапароскопічна гастректомія є методом вибору в лікуванні таких хворих.

CONCLUSIONS

We reported a rare case of multiple type-I G-NETs with pernicious anaemia due to autoimmune CAG. Laparoscopic total gastrectomy is a method of choice in treatment of such patients.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. DelleFave G., O'Toole D., Sundin A. et al. Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016. Vol. 103. P. 119–214.
2. Corey B., Chen H. Neuroendocrine tumours of the stomach. *The Surgical clinics of North America*. 2017. Vol. 97. P. 333–343.
3. Rindi G., Luinetti O., Cornaggia M., Capella C., Solcia E. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology*. 1993. Vol. 104. P. 994–1006.
4. Köseoğlu H., Duzenli T., Sezikli M. Gastric neuroendocrine neoplasms: A review. *World journal of clinical cases*. 2021. Vol. 9(27). P. 7973–7985. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i27.7973>
5. Lamberti G., Panzuto F., Pavel M., O'Toole D., Ambrosini V., Falconi M. Gastric neuroendocrine neoplasms. *Nature reviews. Disease primers*. 2024. Vol. 10(1). 25 p. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00508-y>
6. Modlin I.M., Kumar R.R., Soroka C.J., Ahlman H., Nilsson O., Goldenring J.R. Histamine as an intermediate growth factor in genesis of gastric ECLomas associated with hypergastrinemia in mastomys. *Digestive diseases and sciences*. 1994. Vol. 39(7). P. 1446–1453. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02088047>
7. Cui G., Qvigstad G., Falkmer S., Sandvik A.K., Kawase S., Waldum H.L. Spontaneous ECLomas in cotton rats (*Sigmodon hispidus*): tumours occurring in hypoaacidic/hypergastrinaemic animals with normal parietal cells. *Carcinogenesis*. 2000. Vol. 21(1). P. 23–27. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/21.1.23>

REFERENCES

1. DelleFave G, O'Toole D, Sundin A et al. Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016;103:119–214.
2. Corey B, Chen H. Neuroendocrine tumours of the stomach. *The Surgical clinics of North America*. 2017;97:333–43.
3. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology*. 1993;104:994–1006.
4. Köseoğlu H, Duzenli T, Sezikli M. Gastric neuroendocrine neoplasms: A review. *World journal of clinical cases*. 2021;9(27):7973–85. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i27.7973>
5. Lamberti G, Panzuto F, Pavel M, O'Toole D, Ambrosini V, Falconi M. Gastric neuroendocrine neoplasms. *Nature reviews. Disease primers*. 2024;10(1):25. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00508-y>
6. Modlin IM, Kumar RR, Soroka CJ, Ahlman H, Nilsson O, Goldenring JR. Histamine as an intermediate growth factor in genesis of gastric ECLomas associated with hypergastrinemia in mastomys. *Digestive diseases and sciences*. 1994;39(7):1446–53. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02088047>
7. Cui G, Qvigstad G, Falkmer S, Sandvik AK, Kawase S, Waldum HL. Spontaneous ECLomas in cotton rats (*Sigmodon hispidus*): tumours occurring in hypoaacidic/hypergastrinaemic animals with normal parietal cells. *Carcinogenesis*. 2000;21(1):23–7. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/21.1.23>

8. Okada K., Kijima H., Chino O., Matsuyama M., Okamoto Y., Yamamoto S. Multiple gastric carcinoids associated with hypergastrinemia. A review of five cases with clinicopathological analysis and surgical strategies. *Anticancer research*. 2005; Vol. 25(6C). P. 4417–4422.
9. Furumoto K., Kojima H., Okuno M., Fuji H., Mizuno R., Mori T., Ito D., Kogire M. Gastric carcinoid with hypergastrinemia: report of three cases. *Case reports in medicine*. 2010. Vol. 2010. 348761 p. DOI: <https://doi.org/10.1155/2010/348761>
10. Papakonstantinou I.P., Karakousis N.D., Andreadis E.A. Gastric neuroendocrine tumour, atrophic gastritis and autoimmune haemolytic anaemia: a case report and review. *Scottish medical journal*. 2019. Vol. 64(4). P. 154–158. DOI: <https://doi.org/10.1177/0036933019867574>
11. Kitadani J., Ojima T., Hayata K., Katsuda M., Tominaga S., Fukuda N. Single-incision laparoscopic antrectomy for type I gastric neuroendocrine tumour: a case report. *Surgical case reports*. 2021. Vol. 7(1). 15 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40792-021-01109-7>
12. Yu Z., Wang A., Hu C., Yu T., Chen J. Type-1 Grade 2 Multi-Focal Gastric Neuroendocrine Tumours Secondary to Chronic Autoimmune Gastritis. *Frontiers of medicine*. 2022. Vol. 9. 856125 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.856125>
13. Chen W.C., Warner R.R., Ward S.C., Harpaz N., Divino C.M., Itzkowitz S.H., Kim M.K. Management and disease outcome of type I gastric neuroendocrine tumours: the Mount Sinai experience. *Digestive diseases and sciences*. 2015. Vol. 60(4). P. 996–1003. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3410-1>
14. Funatsu N., Hara K., Takagi M., Onodera A., Ueno K., Endo K., Cho H. Robotically assisted total gastrectomy for lymphadenopathy after long-term follow-up for multiple type 1 gastric neuroendocrine tumour (NET): a case report. *Surgical case reports*. 2023. Vol. 9(1). 142 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40792-023-01725-5>
15. Vannella L., Sbrozzi-Vanni A., Lahner E., Bordi C., Pilozi E., Corleto V.D. Development of type I gastric carcinoid in patients with chronic atrophic gastritis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;33(12). P. 1361–1369. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04659.x>
16. Massironi S., Gallo C., Elvevi A., Stegagnini M., Coltro L.A., Invernizzi P. Incidence and prevalence of gastric neuroendocrine tumours in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis. *World journal of gastrointestinal oncology*. 2023. Vol. 15(8). P. 1451–1460. DOI: <https://doi.org/10.4251/wjgo.v15.i8.1451>
17. Qvigstad G., Falkmer S., Westre B., Waldum H.L. Clinical and histopathological tumour progression in ECL cell carcinoids («ECLomas»). *APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 1999. Vol. 107(12). P. 1085–1092. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1999.tb01513.x>
18. Deprez P.H., Moons L.M.G., O'Toole D., Gincul R., Seicean A., Pimentel-Nunes P. Endoscopic management of subepithelial lesions including neuroendocrine neoplasms: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2022. Vol. 54(4). P. 412–429. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1751-5742>
19. Jenny H.E., Ogando P.A., Fujitani K., Warner R.R., Divino C.M. Laparoscopic antrectomy: a safe and definitive treatment in managing type 1 gastric carcinoids. *American journal of surgery*. 2016. Vol. 211(4). P. 778–782. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2015.08.040>
20. Thomas D., Tsolakis A.V., Grozinsky-Glasberg S., Fraenkel M., Alexandraki K., Sougioultzis S. et al. Long-term follow-up of a large series of patients with type 1 gastric carcinoid tumours: data from a multicenter study. *European journal of endocrinology*. 2013. Vol. 168(2). P. 185–193.
8. Okada K., Kijima H., Chino O., Matsuyama M., Okamoto Y., Yamamoto S. Multiple gastric carcinoids associated with hypergastrinemia. A review of five cases with clinicopathological analysis and surgical strategies. *Anticancer research*. 2005;25(6C): 4417–22.
9. Furumoto K., Kojima H., Okuno M., Fuji H., Mizuno R., Mori T., Ito D., Kogire M. Gastric carcinoid with hypergastrinemia: report of three cases. *Case reports in medicine*. 2010;2010:348761. DOI: <https://doi.org/10.1155/2010/348761>
10. Papakonstantinou IP, Karakousis ND, Andreadis EA. Gastric neuroendocrine tumour, atrophic gastritis and autoimmune haemolytic anaemia: a case report and review. *Scottish medical journal*. 2019;64(4):154–8. DOI: <https://doi.org/10.1177/0036933019867574>
11. Kitadani J, Ojima T, Hayata K, Katsuda M, Tominaga S, Fukuda N. Single-incision laparoscopic antrectomy for type I gastric neuroendocrine tumour: a case report. *Surgical case reports*. 2021;7(1):15. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40792-021-01109-7>
12. Yu Z, Wang A, Hu C, Yu T, Chen J. Type-1 Grade 2 Multi-Focal Gastric Neuroendocrine Tumours Secondary to Chronic Autoimmune Gastritis. *Frontiers of medicine*. 2022;9:856125. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.856125>
13. Chen WC, Warner RR, Ward SC, Harpaz N, Divino CM, Itzkowitz SH, Kim MK. Management and disease outcome of type I gastric neuroendocrine tumours: the Mount Sinai experience. *Digestive diseases and sciences*. 2015;60(4):996–1003. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3410-1>
14. Funatsu N, Hara K, Takagi M, Onodera A, Ueno K, Cho H. Robotically assisted total gastrectomy for lymphadenopathy after long-term follow-up for multiple type 1 gastric neuroendocrine tumour (NET): a case report. *Surgical case reports*. 2023;9(1):142. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40792-023-01725-5>
15. Vannella L, Sbrozzi-Vanni A, Lahner E, Bordi C, Pilozi E, Corleto VD. Development of type I gastric carcinoid in patients with chronic atrophic gastritis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;33(12):1361–9. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04659.x>
16. Massironi S, Gallo C, Elvevi A, Stegagnini M, Coltro LA, Invernizzi P. Incidence and prevalence of gastric neuroendocrine tumours in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis. *World journal of gastrointestinal oncology*. 2023;15(8):1451–60. DOI: <https://doi.org/10.4251/wjgo.v15.i8.1451>
17. Qvigstad G, Falkmer S, Westre B, Waldum HL. Clinical and histopathological tumour progression in ECL cell carcinoids («ECLomas»). *APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 1999;107(12):1085–92. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1999.tb01513.x>
18. Deprez PH, Moons LMG, O'Toole D, Gincul R, Seicean A, Pimentel-Nunes P. Endoscopic management of subepithelial lesions including neuroendocrine neoplasms: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2022;54(4):412–29. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1751-5742>
19. Jenny HE, Ogando PA, Fujitani K, Warner RR, Divino CM. Laparoscopic antrectomy: a safe and definitive treatment in managing type 1 gastric carcinoids. *American journal of surgery*. 2016;211(4):778–82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2015.08.040>
20. Thomas D, Tsolakis AV, Grozinsky-Glasberg S, Fraenkel M, Alexandraki K, Sougioultzis S et al. Long-term follow-up of a large series of patients with type 1 gastric carcinoid tumours: data from a multicenter study. *European journal of endocrinology*. 2013;168(2):185–93.

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

У подальшому доцільним буде виявлення нейроендокринних пухлин шлунка у хворих на хронічний атрофічний гастрит та порівняння різних методів лікування.

In the future, it will be appropriate to identify gastric neuroendocrine tumors among patients with chronic atrophic gastritis and compare different treatment modalities.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

The authors declare no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Funding information

Робота фінансується видатками Державного бюджету України.

The work is financed by the State Budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Мамонтов Іван Миколайович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургії № 6 Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: ivan.n.mamontov@gmail.com
тел.: +38 (050) 939-53-21

Внесок автора: обстеження та лікування хворої, огляд літератури, написання статті.

Тамм Тамара Іванівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри хірургії №6 Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: tamm_ti@ukr.net
тел.: +38 (050) 637-90-02

Внесок автора: огляд літератури.

Крамаренко Костянтин Олександрович – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри хірургії № 6 Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: kakram1966@gmail.com
тел.: +38 (067) 728-65-81

Внесок автора: обстеження хворої.

Юрков Микола Павлович – кандидат медичних наук, хірург хірургічного відділення Кошарського некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 2 імені проф. О.О. Шалімова» Харківської міської ради; просп. Героїв Харкова, буд. 197, м. Харків, Україна, 61037;

e-mail: docu0560@gmail.com
тел.: +38 (067) 989-06-68

Внесок автора: обстеження та лікування хворої.

Ансарі Сабріна Халідівна – хірург хірургічного відділення Кошарського некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 2 імені проф. О.О. Шалімова» Харківської міської ради; просп. Героїв Харкова, буд. 197, м. Харків, Україна, 61037;

e-mail: sabra199623@gmail.com
тел.: +38 (066) 121-85-39

Внесок автора: обстеження та лікування хворої.

Ткемаладзе Деоніс Юрійович – інтерн кафедри хірургії № 6 Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: simona.tkemaladze@gmail.com
тел.: +38 (096) 566-66-84

Внесок автора: обстеження та лікування хворої.

Ситнік Дмитро Анатолійович – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри хірургії № 2 Полтавського державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Шевченка, буд. 23, м. Полтава, Україна, 36007;

e-mail: sytnik1279@gmail.com
тел.: +38 (050) 270-47-95

Внесок автора: обстеження хворої.

Устінов Андрій Тихонович – кандидат медичних наук, асистент кафедри хірургії № 6 Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: drustinovkharkiv@gmail.com
тел.: +38 (050) 988-92-32

Внесок автора: обстеження хворої.

Mamontov Ivan Mykolaiovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgery No. 6 of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: ivan.n.mamontov@gmail.com
tel: +38 (050) 939-53-21

Author's contribution: patient examination and treatment, review of the literature, article writing.

Tamm Tamara Ivanivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Surgery No. 6 of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: tamm_ti@ukr.net
tel: +38 (050) 637-90-02

Author's contribution: review of the literature.

Kramarenko Kostiantyn Oleksandrovyich – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Surgery No. 6 of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: kakram1966@gmail.com
tel: +38 (067) 728-65-81

Author's contribution: patient examination.

Yurkov Mykola Pavlovich – Candidate of Medical Sciences, surgeon of Department of Surgery of Municipal non-profit enterprise «City clinikal hospital №2 named after prof. O.O. Shalimov» of Kharkiv City Council; 197 Heroiv Kharkova Ave., Kharkiv, Ukraine, 61037;

e-mail: docu0560@gmail.com
tel: +38 (067) 989-06-68

Author's contribution: patient examination and treatment.

Ansari Sabrina Khalidivna – surgeon of Department of Surgery of Municipal non-profit enterprise city clinikal hospital №2 named after prof. O.O. Shalimov of Kharkiv City Council; 197 Heroiv Kharkova Ave., Kharkiv, Ukraine, 61037;

e-mail: sabra199623@gmail.com
tel: +38 (066) 121-85-39

Author's contribution: patient examination and treatment.

Tkemaladze Deonis Yuriovich – postgraduate student Department of Surgery No. 6 of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: simona.tkemaladze@gmail.com
tel: +38 (096) 566-66-84

Author's contribution: patient examination and treatment.

Sytnik Dmytro Anatoliyovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Surgery No. 2 of Poltava State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 23 Shevchenka Str., Poltava, Ukraine;

e-mail: sytnik1279@gmail.com
tel: +38 (050) 270-47-95

Author's contribution: patient examination

Ustinov Andriy Tikhonovich – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgery No. 6 of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: drustinovkharkiv@gmail.com
tel: +38 (050) 988-92-32

Author's contribution: patient examination

Рукопис надійшов
Manuscript was received
07.05.2024

Отримано після рецензування
Received after review
20.05.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
11.06.2024

Опубліковано
Published
18.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.274-284>
УДК: 616-006.8-005.9:618.19



Кількісна оцінка результатів терапії лімфовенозного набряку кисті у хворих після комбінованого лікування раку грудної залози

Кіхтенко І.М.¹, <https://orcid.org/0000-0002-0190-789X>, e-mail: mojarerepiska.1@gmail.com

Хворостенко Ю.М.¹, <https://orcid.org/0000-0001-8219-1987>, e-mail: khvorostenko.julya@gmail.com

Примакова Є.М.², <https://orcid.org/0000-0002-1210-9308>, e-mail: evgel33@gmail.com

¹Державна установа «Дніпровський державний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України», Дніпро, Україна

²Комунальне підприємство «Дніпровський клінічний онкологічний диспансер»
Дніпропетровської обласної ради, Дніпро, Україна

Quantitative assessment of the results of lymphovenous edema therapy in patients after combined treatment of breast cancer

Kikhtenko I.M.¹, <https://orcid.org/0000-0002-0190-789X>, e-mail: mojarerepiska.1@gmail.com

Khvorostenko Yu.M.¹, <https://orcid.org/0000-0001-8219-1987>, e-mail: khvorostenko.julya@gmail.com

Primakova Ye.M.², <https://orcid.org/0000-0002-1210-9308>, e-mail: evgel33@gmail.com

¹State Institution «Dnipro State Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro, Ukraine

²The Communal Company Dniprovsky Regional Klinikal Oncology Dispensary
Dnipropetrovsk Regional Council, Dnipro, Ukraine

Ключові слова:

лімфовенозний набряк кисті, кількісна оцінка.

Для кореспонденції:

Кіхтенко Ігор Миколайович
Державна установа «Дніпровський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України», кафедра онкології та медичної радіології;
вул. Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, Україна, 49044;
e-mail: mojarerepiska.1@gmail.com

© Кіхтенко І.М., Хворостенко Ю.М.,
Примакова Є.М., 2024

Для цитування:

Кіхтенко І.М., Хворостенко Ю.М., Примакова Є.М. Кількісна оцінка результатів терапії лімфовенозного набряку кисті у хворих після комбінованого лікування раку грудної залози. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2024. Т. 32. № 2. С. 275–284. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.275-284>

Key words:

lymphovenous edema of the hand, quantitative assessment.

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Вторинний лімфовенозний набряк кисті – одне з найпоширеніших і серйозних ускладнень спеціалізованого лікування раку грудної залози.

Мета роботи – кількісно оцінити динаміку лікування лімфовенозного набряку кисті шляхом виміру її об'єму за допомогою запропонованого макета пристрою.

Матеріали та методи. У 23 пацієнток вид променевого ушкодження визначали радіонуклідним методом, ступінь вторинного набряку кисті за допомогою сконструйованих пристроїв. Лікування проводили шляхом опромінення ділянок променевого фіброзу і відповідних лімфоколекторів електромагнітним випромінюванням наднизької частоти (ЕМВ ННЧ) та компресійним лімфодренажем.

Результати та їх обговорення. Динаміку проведеного лікування оцінювали за зміною об'єму кисті, який визначали за кількістю витісненої рідини з макета вимірювального пристрою при зануренні в нього дистального відділу верхньої кінцівки.

Висновки. Дану методику можна розглядати як об'єктивний метод кількісної оцінки лімфовенозного набряку кисті.

ABSTRACT

Background. Secondary lymphovenous edema of the hand is one of the most common and serious complications of specialized treatment of breast cancer.

Purpose – to quantify the dynamics of treatment of lymphovenous edema of the hand by measuring its volume using the proposed device model.

Materials and methods. In 23 patients, the type of radiation injury was determined by the radionuclide method, the degree of secondary hand edema was determined

For correspondence:

Kikhtenko Igor Mykolayovych
State Institution «Dnipro State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine», Department of Oncology and Medical Radiology;
9 Vernadsky Str., Dnipro, Ukraine, 49044;
e-mail: mojaperepiska.1@gmail.com

using a number of designed devices. Treatment was performed by irradiating the areas of radiation fibrosis and the corresponding lymphatic collectors with ultra-low frequency electromagnetic radiation (UHF EMR) and compression lymphatic drainage. **Results and discussion.** The dynamics of the treatment was evaluated by the change in the volume of the hand, which was determined by the amount of fluid displaced from the model of the measuring device when the distal part of the upper limb was immersed in it. **Conclusions.** This technique can be considered as an objective method for quantifying lymphovenous edema of the hand.

© *Kikhtenko I.M., Khvorostenko Yu.M., Primakova Ye.M., 2024*

For citation:

Kikhtenko IM, Khvorostenko YuM, Primakova YeM. Quantitative assessment of the results of lymphovenous edema therapy in patients after combined treatment of breast cancer. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2024;32(2):275–284. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.275-284>

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Робота виконана на базі Державної установи «Дніпровський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України» згідно з темою кафедри онкології та медичної радіології «Удосконалення принципів персоналізованої діагностики та комплексного лікування злоякісних та передпухлинних станів», номер державної реєстрації 0122U201536, прикладна, термін виконання 2023–2026 рр., керівник – доктор медичних наук, професор І.М. Бондаренко.

Relationship with academic programs, plans and themes

The work was performed at the State Institution «Dnipro State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine» in accordance with the theme of the Department of Oncology and Medical Radiology «Improvement of the principles of personalized diagnosis and complex treatment of malignant and pre-tumor conditions», state registration number 0122U201536, applied, term of implementation 2023–2026, supervisor – Doctor of Medical Sciences, Professor I.M. Bondarenko.

ВСТУП

Рак молочної залози в структурі онкологічних захворювань займає одне з провідних місць [1, 2].

Захворюваність на цю нозологію збільшувалася впродовж 2015–2019 рр. на 0,6–1% щорічно [3].

Комплексне лікування, що включає великі хірургічні втручання, променеви, поліхіміо- і гормонотерапію призводять до серйозних соматичних і психологічних порушень, які об'єднують у постмастектомічний синдром. Він у більшості випадків пов'язаний з блоком головних шляхів лімфовенозного відтоку лімфи від верхньої кінцівки і розвитком вторинного набряку, зменшенням амплітуди рухів у плечовому суглобі, порушенням іннервації кінцівки і грудної стінки, депресією [4–10].

Одним з найбільш поширених ускладнень, що значною мірою погіршує якість життя хворих та потребує тривалого малоефективного лікування з сумнівним прогнозом, є дистальний лімфовенозний набряк, який, за даними різних авторів, зустрічається у 5–83% онкологічних хворих [4].

За результатами проспективних когортних досліджень (30 досліджень) частота виникнення лімфедми рук складає 0,4–92,5% [11].

Основні скарги пацієнтів – набряк кисті, який приносить естетичні незручності: неможливість приховати його від поглядів оточуючих, вимушене носіння компресійних рукавичок, що збільшують дискомфорт хворих, підвищена увага до незвичайного вигляду кисті [12, 13].

INTRODUCTION

Breast cancer occupies one of the leading places in the structure of oncological diseases [1, 2].

The incidence of this nosology increased by 0.6–1% annually in 2015–2019 [3].

Complex treatment, including major surgical interventions, radiation, polychemotherapy and hormone therapy, leads to serious somatic and psychological disorders, which are combined into postmastectomy syndrome. In most cases, it is associated with a blockage of the main pathways of lymphatic and venous lymphatic drainage from the upper extremity and the development of secondary edema, a decrease in the range of motion in the shoulder joint, impaired innervation of the limb and chest wall, and depression [4–10].

One of the most common complications that significantly worsens the quality of life of patients and requires long-term ineffective treatment with a dubious prognosis is distal lymphovenous edema, which occurs, according to various authors, in 5 to 83% of cancer patients [4].

According to the results of prospective cohort studies (30 studies), the incidence of lymphedema of the hands is 14.2–28.9% [11].

The main complaints of patients are swelling of the hand, which causes aesthetic inconvenience: the inability to hide it from the eyes of others, the forced wearing of compression gloves that increase the discomfort of patients, increased attention to the unusual appearance of the hand [12–13].

Прогресуючий набряк синхронно зменшує фізіологічні можливості кисті, тим самим ускладнюючи не тільки виконання професійних обов'язків, а й звичайної повсякденної побутової роботи [14].

На практиці ми зіткнулися з проблемою достовірного кількісного виміру об'єму кисті в процесі лікування пізніх променевих ушкоджень із лімфовенозним набряком кінцівки.

Пошук ефективних методів лікування набряку кисті, а також засобів кількісної оцінки проведеного лікування, гостро актуальні [15].

Для вимірювання ступеня прояву лімфовенозного набряку застосовують різноманітні методи суб'єктивного та об'єктивного характеру [16].

Із суб'єктивних – використовують оцінку лімфовенозного стаза при огляді пацієнта, а також множинні опитувальники [17].

Досить простим і інформативним методом можна вважати метод визначення окружності кінцівки, але його можливо застосувати тільки до плеча та передпліччя. За допомогою його виміряти об'єм кисті неможливо [18].

Метод вимірювання набряку всієї кінцівки шляхом визначення кількості рідини, що витіснена з вимірювального об'єму є незручним, а також має великий ступінь неточності. Це пов'язано з довільним розташуванням кінцівки хворого, рівень занурення якої у вимірювальній колбі завжди буде іншим. Крім того, очевидні складнощі реєстрування зміни об'єму води в такій великій колбі, якщо робити вимір у пацієнтки невеликих габаритів, астеничної статури з тонкими руками [18].

Мета роботи – кількісно оцінити динаміку лікування лімфовенозного набряку кисті шляхом виміру її об'єму за допомогою запропонованого макета пристрою.

Progressive edema simultaneously reduces the physiological capabilities of the hand, thereby making it difficult not only to perform professional duties but also ordinary everyday household work [14].

In practice, we faced the problem of reliable quantitative measurement of the hand volume in the treatment of late radiation injuries with lymphovenous edema of the limb.

The search for effective methods of treating hand edema, as well as means of quantifying the treatment, is urgently needed [15].

Various subjective and objective methods are used to measure the degree of lymphovenous edema [16].

Among the subjective ones, the assessment of lymphovenous stasis during the examination of the patient, as well as multiple questionnaires are used [17].

A fairly simple and informative method is the method of determining the circumference of the limb, but it can be applied only to the shoulder and forearm. It is not possible to measure the volume of the hand [18].

The method of measuring the edema of the entire limb by determining the amount of fluid displaced from the measuring volume is inconvenient and also has a high degree of inaccuracy. It is associated with the arbitrary location of the patient's limb, the level of immersion of which in the measuring flask will always be different. In addition, there are obvious difficulties in recording changes in the volume of water in such a large flask when measuring a patient with a small asthenic physique with thin arms [18].

Objective – to quantify the dynamics of treatment of lymphovenous edema of the hand by measuring its volume using the proposed device model.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

У дослідження включили 23 пацієнтки зі злоякісними пухлинами грудної залози $T_{1-3}N_{1-2}M_0$ після комбінованого лікування в обсязі перед- і післяопераційної поліхіміотерапії (ПХТ), променевої терапії, операції радикальної мастектомії або розширеної секторальної резекції з лімфоденектомією.

Вид променевого ушкодження («гарячі» і «холодні» фібрози) і стан лімфовенозного відтоку визначали радіонуклідним методом [19].

Опромінення хворих електромагнітним випромінюванням наднизької частоти (ЕМВ ННЧ) проводили на апаратах «DimapD 2000» – виробник DIMAP s.r.o. (Чехія), використовуючи стандартний набір аплікаторів. При неможливості оптимального укладання хворої для проведення запланованого опромінення (внаслідок контрактури плечового суглоба) застосовували модифікований апарат для магнітотерапії «Полюс-1» у режимі «наскрізне поле».

Опромінювали зони постпроменевих змін м'яких тканин, шкіри і підшкірної клітковини ЕМВ ННЧ у режимі дози, що активує функцію (ДАФ) з величинами магнітної індукції до 10–15 мТл або доз, що пригнічують функцію (ДПФ) з магнітною індукцією більше 15 мТл.

Для однозначного тлумачення того, про який кількісний вплив (дозу) йдеться – активуючий або пригнічуючий, назвали запропоновану одиницю її

The study included 23 patients with $T_{1-3}N_{1-2}M_0$ malignant breast tumors after combined treatment in the volume of pre- and postoperative polychemotherapy (PCT), radiation therapy, radical mastectomy or extended sectoral resection with lymphadenectomy.

The type of radiation damage («hot» and «cold» fibrosis) and the state of lymphovenous outflow were determined by the radionuclide method [19].

Patients were irradiated with ultra-low frequency electromagnetic radiation (ULF EMR) using DimapD 2000 devices manufactured by DIMAP s.r.o. (Czech Republic) using a standard set of applicators. If it was impossible to optimally position the patient for the planned irradiation (due to shoulder joint contracture), a modified apparatus for magnetotherapy «Polyus-1» was used in the «through field» mode.

The zones of post-radiation changes in soft tissues, skin and subcutaneous tissue were irradiated with ELF EMF in the mode of function-activating dose (DAF) with magnetic induction values up to 10–15 mT or function-suppressing dose (FSD) with magnetic induction over 15 mT.

For an unambiguous interpretation of the quantitative effect (dose) in question – activating or suppressive – the proposed unit of its amount (physical unit) was named after the capital letters of the researchers' names: Dose Activating Function (DAF) – measured in units

кількості (фізичну одиницю) за великими літерами прізвища дослідників: Доза, що Активує Функцію (ДАФ) – вимірюється в одиницях КіХ (Кихтенко і Хворостенко) – Доза, що Пригнічує Функцію (ДПФ) – вимірюється в одиницях ХіК (Хворостенко та Кихтенко) [19].

Час експозиції складав 3–10 і більше хвилин на поле.

Додатково опромінювали медіальний колектор і кубітальні лімфатичні вузли в режимі дози, що пригнічує функцію.

Залежно від отриманих даних радіонуклідного дослідження і УЗД-доплера судин кінцівки, опромінювали зони фіброзу в режимах, що активують або пригнічують функцію, та зони шляхів лімфовідтоку на кінцівці в тих місцях, в яких спостерігався блок.

На м'які тканини і шляхи лімфовенозного відтоку після підведення сумарної осередкової дози: для «гарячих» фіброзів у режимі ДАФ – 97-369 КіХ; для «холодних» в режимі ДПФ – 6385 ХіК .

На групу колекторів проводили лімфодренаж набряку кінцівки на апаратах «GreenPress 12» – виробник ISKRA MEDICAL d.o.o. (Словенія) і «LifeDoctor» – виробник Daesung MAREF (Південна Корея) по 20 хв., 30 Па за один сеанс і курсом 11–15 сеансів.

Вимірювання об'єму плеча та передпліччя проводили шляхом заміру їх кола стандартно-побутовою сантиметровою стрічкою в трьох частинах – верхній, середній, нижній.

Вимірювання об'єму кисті проводили шляхом визначення кількості витісненої нею рідини при зануренні кисті у вимірювальний пристрій.

Статистична достовірність результатів визначається за рівнем статистичної значимості.

of KiKh (Kikhtenko and Khvorostenko) – Dose Depressing Function (DDF) – measured in units of KhiK (Khvorostenko and Kikhtenko) [19].

The exposure time was 3–10 minutes or more per field.

Additionally, the medial collector and cubital lymph nodes were irradiated in the mode of function-depressing dose.

Depending on the data obtained from the radionuclide study and Doppler ultrasound of the limb vessels, the zones of fibrosis were irradiated in modes that activate or suppress function, and the zones of lymphatic drainage pathways on the limb in those places where a block was observed.

On soft tissues and lymphatic and venous outflow pathways after the total focal dose: for «hot» fibrosis in the DAF mode – 97-369 KiKh; for «cold» fibrosis in the DUF mode – 6385 KhiK.

Lymphatic drainage of limb edema was performed on the group of collectors using the GreenPress 12 apparatus (ISKRA MEDICAL d.o.o. (Slovenia) and LifeDoctor (Daesung MAREF, South Korea) for 20 minutes, 30 Pa per session and a course of 11–15 sessions. The volume of the upper arm and forearm was measured by measuring their circumference with a standard household centimeter tape in three parts – upper, middle, and lower.

The volume of the hand was measured by determining the amount of fluid displaced by it when the hand was immersed in the measuring device.

The statistical reliability of the results was determined by the difference method.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Дана тактика лікування дозволила отримати позитивний результат у вигляді зменшення клінічних проявів дистального набряку.

Для вимірювання об'єму кисті нами були виготовлені вимірювальні колби (рис. 1).

Колби виготовлені з прозорого пластика, на які наклеювалась лінійка з міліметровою шкалою (лінійка пластикова Axcent (7330-A) країна виробник Німеччина). Об'єм колб підібраний таким чином, щоб занурювана кисть оптимально розташовувалася усередині з можливістю вільного, безперешкодного підйому рідини і відстань від кисті до країв колби була мінімальною.

Для більш точного і детального вимірювання об'єму кисті виготовили кілька аналогічних колб різного розміру, оскільки доводиться вимірювати кисті рук у людей різного габариту і конституції, у яких руки відрізняються за величиною.

У колби до вихідного рівня наливали воду комфортної температури. Фіксували початкове значення рівня рідини на вимірювальній шкалі лінійки (рис. 1).

Межею занурення руки була кругова лінія, яка проведена на рівні шилоподібних відростків ліктьової і променевої кістки, що відповідає другій шкірній складці. Її позначали маркером. На протилежній здоровій руці ставили позначку на тому ж рівні (рис. 2).

This treatment tactic allowed to obtain a positive result in the form of a decrease in the clinical manifestations of distal edema.

To measure the volume of the hand, we made a number of measuring flasks (Fig. 1).

The flasks are made of transparent plastic with a ruler with a millimeter scale glued to it (Axcent plastic ruler (7330-A), made in Germany). The volume of the flasks is selected in such a way that the immersion brush is optimally positioned inside with the possibility of free, unhindered liquid rise and the distance from the brush to the edges of the flask is minimal.

For a more accurate and detailed measurement of the hand volume, several similar flasks of different sizes were made, since it is necessary to measure the hands of people of different sizes and constitution, whose hands differ in size.

Water of a comfortable temperature was poured into the flasks to the initial level. The initial value of the liquid level was recorded on the measuring scale of the ruler (Fig. 1).

The immersion limit of the arm was a circular line drawn at the level of the styloid processes of the ulna and radius, corresponding to the second skin fold. It was marked with a marker. On the opposite healthy arm, a mark was placed at the same level (Fig. 2).



Рис. 1. Вимірювальні колби з вихідним рівнем рідини
Fig. 1. Measuring flasks with liquid level output

Занурювали кінцівку із набряком таким чином, щоб нижній край мениска рівня рідини розташовувався по лінії мітки уздовж всієї окружності кисті. Ті самі дії виконували з іншою рукою (рис. 3, 4).



Рис. 2. Мітки межі занурення руки
Fig. 2. Hand immersion limit marks

The edematous limb was immersed in such a way that the lower edge of the meniscus of the fluid level was located along the line of the mark along the entire circumference of the hand. The same steps were performed with the other hand (Fig. 3, 4).



Рис. 3. Вимірювання об'єму правої кисті до лікування
Fig. 3. Measurement of the right hand volume before treatment

Отримані дані об'єму здорової та кисті з набряком до і після лікування заносили в таблицю.

Для прикладу наводимо результати лікування хворої Ла---шко. *Діагноз:* Рак правої грудної залози (нижнєзовнішній квадрант) $T_2N_2M_0$ ст. IIIA, після неoad'ювантної гормонотерапії, операції широкої секторальної резекції з лімфоаденектомією 21.06.2018, $pT_1pN_2M_0$, відмова від ПХТ, після ад'ювантної дистанційної променевої терапії, у процесі гормонотерапії, кл. гр.II.

Хвора звернулася зі скаргами на набряк передпліччя і кисті правої верхньої кінцівки, який виник через один рік після спеціального лікування. Об'єктивно визначався виражений фіброз зон опромінення: в ділянці післяопераційного рубця правої грудної залози, шийно-надключичної і пахової ділянок справа.



Рис. 4. Вимірювання об'єму лівої кисті до лікування
Fig. 4. Measurement of the left hand volume before treatment

The data obtained on the volume of a healthy and edematous hand before and after treatment were tabulated.

For example, here are the results of the treatment of patient La---sha. *Diagnosis:* Cancer of the right breast (lower outer quadrant) $T_2N_2M_0$ st. IIIA, after neoadjuvant hormonal therapy, wide sectoral resection with lymphadenectomy on 06/21/2018, $pT_1pN_2M_0$, refusal of radiotherapy, after adjuvant remote radiation therapy, in the process of hormonal therapy, grade II.

The patient complained of swelling of the forearm and hand of the right upper extremity, which occurred 1 year after special treatment. Objectively, there was a pronounced fibrosis of the irradiation areas: in the area of the postoperative scar of the right breast, cervical and axillary areas on the right.

При ультразвуковому дослідженні (доплер) зафіксовано дистальний набряк правої верхньої кінцівки зі збільшенням колекторів до 3,0 см.

При дослідженні мікроциркуляції радіонуклідним методом спостерігається різке зниження лімфовенозного відтоку більше за медіальним колектором – 95,37% затримки технецію ($\text{Th}^{99\text{m}}$).

Лімфовенозне скидання відбувалося по колатералі на рівні середньої третини плеча. Променевий фіброз у правій пахвовій ділянці – «гарячий».

Визначення виду променевих фіброзів – «гарячих» та «холодних», стану лімфовенозних колекторів відтоку, доз ЕМВ ННЧ при лікуванні пізніх променевих ушкоджень нами надано в численних публікаціях в «Українському радіологічному журналі» та, зокрема, в нашій монографії «Пізнє променеве пошкодження. Теорія та практика» [19].

Лімфовенозний набряк кисті заміряли на обох руках шляхом реєстрації кількості витісненого об'єму рідини з колби. На рис. 3, 4 представлені результати вимірів об'ємів обох кистей до початку лікування. На рис. 5 подано результати вимірів кисті з набряком до та після лікування.



Рис. 5. Вимірювання об'єму правої кисті з набряком до та після лікування
Fig. 5. Measurement of the volume of the right hand with edema before and after treatment

Як показано на рисунках при вимірі до лікування різниця в об'ємі витісненої води між набряклою і нормальною кистю склала:

$$23,4 \text{ см} - 21,4 \text{ см} = 2 \text{ см} \text{ (рис 3, 4).}$$

Після лікування об'єм витісненої води в колбі з набряклою кистю склав 22,4 см (за шкалою лінійки), тобто, зменшився на 1 см (рис. 5).

Візуально добре видно значне зменшення набряку правої кисті та $\frac{1}{3}$ передпліччя після лікування.

Розміри окружності плеча, передпліччя і кисті в динаміці до і після лікування представлені в таблиці 1.

За даними, наведеними в таблиці 1, видно, що найбільші позитивні зміни відбулися в нижній третині правого передпліччя, де окружність зменшилася на 4 см і майже зрівнялася з протилежним сегментом.

Після лікування стан пацієнтки покращився. Зони променевого фіброзу стали більш еластичними,

Ultrasound examination (Doppler) revealed distal edema of the right upper extremity with an increase in the collectors up to 3.0 cm.

In the study of microcirculation by radionuclide method, a sharp decrease in lymphovenous outflow was observed more along the medial collector – 95.37% of technetium ($\text{Th}^{99\text{m}}$) retention.

Lymphovenous discharge occurred through collaterals at the level of the middle third of the shoulder. Radiation fibrosis in the right axillary region was «hot».

The definition of the type of radiation fibrosis – «hot» and «cold», the state of lymphatic and venous outflow collectors, doses of ELF EMW in the treatment of late radiation damage was provided in numerous publications of the Ukrainian Radiological Journal and, in particular, in our monograph «Late Radiation Damage. Theory and Practice» [19].

The lymphovenous edema of the hand was measured in both hands by recording the amount of fluid displaced from the flask. Figs. 3, 4 show the results of measurements of the volumes of both hands before treatment. Fig. 5 shows the results of measurements of the hand with edema before and after treatment.

As shown in the figures, when measured before treatment, the difference in the volume of displaced water between the swollen and normal hand was:

$$23.4 \text{ cm} - 21.4 \text{ cm} = 2 \text{ cm} \text{ (Fig. 3, 4).}$$

After the treatment, the volume of displaced water in the flask with the swollen hand was 22.4 cm (on the ruler scale), that is, decreased by 1 cm (Fig. 5).

Visually, a significant reduction in edema of the right hand and $\frac{1}{3}$ of the forearm after treatment is clearly visible.

The circumference of the shoulder, forearm and hand in the dynamics before and after treatment are presented in Table 1.

According to the data in the table, the greatest positive changes occurred in the lower third of the right forearm, where the circumference decreased by 4 cm and almost equaled the opposite segment.

After treatment, the patient's condition improved. The areas of radiation fibrosis became more elastic, the

змінився колір шкіри з гіперпигментованих, синюшних на блідо-рожевий. М'які тканини стали збиратися в складку. skin color changed from hyperpigmented, cyanotic to pale pink. Soft tissues began to gather in a fold.

Таблиця 1. Динаміка лімфовенозного набряку хворої Ла---шко
Table 1. Dynamics of lymphovenous edema in a patient La---shka

Етапи замірів Stages of measurements	сегмент segment	Плече (см) Shoulder (cm)		Передпліччя(см) Forearm(cm)		Кисть(см) Brush (cm)	
		праве/right	ліве/the left	праве/right	ліве/the left	права/right	ліва/the left
До лікування/ Before treatment	в\3 lower part	37	37	34	30	23,4	21,4
	с\3 middle part	35	35	30	24		
	н\3 lower part	35	33	22	18		
Середина курсу The middle of the course	в\3 lower part	37	37	32	30	22,5	21,3
	с\3 middle part	34	34	28	24		
	н\3 lower part	33	32	20	18		
Закінчення курсу Completion of the course	в\3 lower part	37	37	31	29	22,4	21,4
	с\3 middle part	34	34	27	24		
	н\3 lower part	32	32	18	18		

Результати вимірювань динаміки об'єму набряклої і здорової кисті до та після лікування 23 хворих представлені в таблиці 2.

The results of measurements of the dynamics of the volume of the swollen and healthy hand before and after treatment of 23 patients are presented in Table 2.

Таблиця 2. Результати вимірювань об'єму набряклої і здорової кисті до та після лікування
Table 2. Results of measurements of swollen and healthy hand volume before and after treatment

Набрякла кисть / Swollen hand	M ± m (см/см)	P <	n
до і після лікування / before and after treatment	1,96 ± 0,16	0,0001	23
до лікування (різниця, в порівнянні із здоровою рукою) before treatment (difference compared to the healthy arm)	2,68±0,21	0,0001	
після лікування (різниця, в порівнянні із здоровою рукою) after treatment (difference compared to the healthy arm)	0,92±0,12	0,0001	

Зменшення набряку кисті у хворих до і після лікування склало в середньому 1,96 ± 0,16 см.

The decrease in hand edema in patients before and after treatment averaged 1.96 ± 0.16 cm.

До лікування різниця між об'ємом набряклої кисті і протилежної становила в середньому 2,68 см. Після лікування ця різниця зменшилася в середньому до 0,92 см, а у деяких хворих перестала визначатися зовсім. Таке суттєве зменшення проявилось не тільки позитивною динамікою з боку набряку й усіх, викликаних ним симптомів, а також поліпшенням психологічного статусу хворих.

Before treatment, the difference between the volume of the swollen hand and the opposite hand was on average 2.68 cm. After treatment, this difference decreased to an average of 0.92 cm, and in some patients it ceased to be detected at all. Such a significant reduction was manifested not only by the positive dynamics of edema and all the symptoms caused by it, but also by the improvement of the psychological status of patients.

Позитивна динаміка у вигляді зменшення набряку плеча та передпліччя у всіх хворих проявлялася більшою мірою в одному із сегментів. Значно зменшився лімфовенозний набряк у верхній третині плеча і середньої третини передпліччя (табл. 3).

Positive dynamics in the form of reduction of swelling of the shoulder and forearm in all patients was more pronounced in one of the segments. The lymphovenous edema in the upper third of the shoulder and the middle third of the forearm decreased significantly (Table 3).

Наведені дані демонструють позитивну динаміку з боку усіх сегментів кінцівки з набряком.

These data demonstrate positive dynamics on the part of all segments of the limb with edema.

Таким чином, запропонований метод дозволяє проводити об'єктивну оцінку результатів лікування і диспансерне спостереження хворих.

Thus, the proposed method allows for an objective assessment of the results of treatment and follow-up of patients.

Таблиця 3. Динаміка лімфовенозного стазу плеча та передпліччя у 23 хворих
Table 3. Dynamics of lymphovenous stasis of the shoulder and forearm in 23 patients

Сегмент / Segment	Частина / Part	n	M ± m (cm)	P <
Плече / Shoulder	в\3 lower part	11	2,82 ± 0,4	0,0001
	с\3 middle part	17	2,41 ± 0,22	0,0001
	н\3 lower part	22	2,54 ± 0,32	0,0001
Передпліччя / Forearms	в\3 lower part	22	2,55 ± 0,33	0,0001
	с\3 middle part	21	2,76 ± 0,41	0,0001
	н\3 lower part	22	2,59 ± 0,15	0,0001

ВИСНОВКИ

Дану методику можна розглядати як об'єктивний метод кількісної оцінки лімфовенозного набряку кисті. Запропонована методика визначення ступеня вираженості лімфовенозного набряку кисті дозволяє здійснювати постійний контроль за станом лімфостаза і оптимізувати обсяг і періодичність лікувальних і профілактичних заходів.

CONCLUSIONS

This technique can be considered as an objective method of quantitative assessment of lymphovenous edema of the hand. The proposed method for determining the severity of lymphovenous edema of the hand allows for continuous monitoring of lymphostasis and optimization of the volume and frequency of therapeutic and preventive measures.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Siegel R.L., Gaiquinto A.N., Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2024. Vol. 74(1). P. 12–49. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21820>
- Zawrzykraj M., Deptuła M., Kondej K., Tyminska A., Pikula M. The effect of chemotherapy and radiotherapy on stem cells and wound healing. *Current perspectives and challenges for cell-based therapies, Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023. Vol. 68. 115781 p. DOI: <https://doi.org/https://10.1016/j.biopha.2023.115781>
- World Cancer Research Fund International. *Worldwide Cancer Data 2020*. URL: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/worldwide-cancer-data/>
- Chaput G., Ibrahim M. Cancer-related lymphedema. *Canadian family physician*. 2023. Vol. 69(10). P. 691–695. DOI: <https://doi.org/10.46747/cfp.6910691>
- Riis M. Modern surgical treatment of breast cancer. *Annals of medicine*. 2020. Vol 23(56). P. 95–107. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.06.016>
- Cheifetz R., McKeivitt E. Advances in the Surgical Treatment of Breast Cancer. *Current oncology*. 2023. Vol 30. P. 9584–9586. DOI: <https://doi.org/10.3390/curroncol30110693>
- Shi J., Yang Y., Guo Y., Ren W. Suicide risk among female breast cancer survivors: A population-based study. *Frontiers in oncology*. 2022. Vol 24(12). 986822 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.986822>
- Łukasiewicz S., Czezelewski M., Forma A., Baj J., Sitarz R., Stanislawek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel)*. 2021. Vol 13(17). 4287 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13174287>
- Hanna K., Mayden K. Chemotherapy Treatment Considerations in Metastatic Breast Cancer. *Journal of the advanced practitioner in oncology*. 2021. Vol 12(2). P. 6–12. DOI: <https://doi.org/10.6004/jadpro.2021.12.2.11>
- Salati S.A., Alsulaim L., Alharbi M.H., Alharbi N.H., Alsenaid T.M., Alaodah S.A. Postmastectomy Pain Syndrome: A Narrative Review. *Cureus*. 2023. Vol 15(10). e47384 p. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.47384>
- Torgbenu E., Luckett T., Buhagiar M.A., Chang S., Phillips J.L. Prevalence and incidence of cancer related lymphedema in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020. Vol. 20(1). 604 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07079-7>
- Bolette S.R., Bodilsen A., von Heymann A., Lindberg M.J. Examining the efficacy of treatments for arm lymphedema in breast cancer survivors: an overview of systematic reviews with meta-analyses. *EClinicalMedicine*. 2023. Vol. 67. 102397 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102397>

REFERENCES

- Siegel RL, Gaiquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2024;74(1):12–49. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21820>
- Zawrzykraj M, Deptuła M, Kondej K, Tyminska A, Pikula M. The effect of chemotherapy and radiotherapy on stem cells and wound healing. *Current perspectives and challenges for cell-based therapies, Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;68:115781. DOI: <https://doi.org/https://10.1016/j.biopha.2023.115781>
- World Cancer Research Fund International. *Worldwide Cancer Data 2020*. URL: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/worldwide-cancer-data/>
- Chaput G, Ibrahim M. Cancer-related lymphedema. *Canadian family physician*. 2023;69(10):691–5. DOI: <https://doi.org/10.46747/cfp.6910691>
- Riis M. Modern surgical treatment of breast cancer. *Annals of medicine*. 2020;23(56):95–107. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.06.016>
- Cheifetz R, McKeivitt E. Advances in the Surgical Treatment of Breast Cancer. *Current oncology*. 2023;30:9584–6. DOI: <https://doi.org/10.3390/curroncol30110693>
- Shi J, Yang Y, Guo Y, Ren W. Suicide risk among female breast cancer survivors: A population-based study. *Frontiers in oncology*. 2022;24(12):986822. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.986822>
- Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanislawek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17):4287. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13174287>
- Hanna K, Mayden K. Chemotherapy Treatment Considerations in Metastatic Breast Cancer. *Journal of the advanced practitioner in oncology*. 2021;12(2):6–12. DOI: <https://doi.org/10.6004/jadpro.2021.12.2.11>
- Salati SA, Alsulaim L, Alharbi MH, Alharbi NH, Alsenaid TM, Alaodah SA. Postmastectomy Pain Syndrome: A Narrative Review. *Cureus*. 2023;15(10):e47384. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.47384>
- Torgbenu E, Luckett T, Buhagiar MA, Chang S, Phillips JL. Prevalence and incidence of cancer related lymphedema in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020;20(1):604. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07079-7>
- Bolette SR, Bodilsen A, von Heymann A, Lindberg MJ. Examining the efficacy of treatments for arm lymphedema in breast cancer survivors: an overview of systematic reviews with meta-analyses. *EClinicalMedicine*. 2023;67:102397. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102397>

13. Gong Y.MMa., Tan Q.MDb., Qin Q.MDb., Wei C.PHDb. Prevalence of postmastectomy pain syndrome and associated risk factors: A large single-institution cohort study. *Medicine*. 2020. Vol. 99(20). e19834 p. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019834>
14. Vincent S.P. et al. Prophylactic Use of Compression Sleeves Reduces the Incidence of Arm Swelling in Women at High Risk of Breast Cancer – Related Lymphedema: A Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical orthodontics*. 2004–2012(2022). Vol. 40. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02567>
15. Da Costa V., Mazzucca G., Zerbini C., Pires O., Leite C. Therapeutic Approaches to Post-Mastectomy Pain Syndrome. *Journal of Biosciences and Medicines*. 2023. Vol. 11. P. 304–317. DOI: <https://doi.org/10.4236/jbm.2023.1112023>
16. Nalee K., Haeyoung K., Ji H.H., Won P., Won K.C., Seung M.Y. Longitudinal impact of postmastectomy radiotherapy on arm lymphedema in patients with breast cancer: An analysis of serial changes in arm volume measured by infrared optoelectronic volumetry. *Radiotherapy and Oncology*. 2021. Vol. 158. P. 167–174. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.02.033>
17. Wang Y., Chen S., Bao S., Yao L., Wen Z., Xu L. Deciphering the fibrotic process: mechanism of chronic radiation skin injury fibrosis. *Frontiers in immunology*. 2024. Vol. 15. 1338922 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1338922>
18. Shaitelman S.F., Cromwell K.D., Rasmussen J.C., Stout N.L., Armer J.M., Lasinski B.B., Cormier J.N. Recent progress in the treatment and prevention of cancer-related lymphedema. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015. Vol. 65(1). P. 55–81. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21253>
19. Кіхтенко І.М., Хворостенко М.І., Бондаренко І.М., Хворостенко Ю.М., Ткаченко В.І. Променеві пошкодження. Теорія та практика: монографія. Київ: Видавництво «Каравела», 2022. 420 с.
13. Gong Y.MMa., Tan Q.MDb., Qin Q.MDb., Wei C.PHDb. Prevalence of postmastectomy pain syndrome and associated risk factors: A large single-institution cohort study. *Medicine*. 2020;99(20):e19834. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019834>
14. Vincent SP et al. Prophylactic Use of Compression Sleeves Reduces the Incidence of Arm Swelling in Women at High Risk of Breast Cancer – Related Lymphedema: A Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical orthodontics*. 2004–2012(2022);40. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02567>
15. Da Costa V, Mazzucca G, Zerbini C, Pires O, Leite C. Therapeutic Approaches to Post-Mastectomy Pain Syndrome. *Journal of Biosciences and Medicines*. 2023;11:304–17. DOI: <https://doi.org/10.4236/jbm.2023.1112023>
16. Nalee K, Haeyoung K, Ji HH, Won P, Won KC, Seung MY. Longitudinal impact of postmastectomy radiotherapy on arm lymphedema in patients with breast cancer: An analysis of serial changes in arm volume measured by infrared optoelectronic volumetry. *Radiotherapy and Oncology*. 2021;158:167–74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.02.033>
17. Wang Y, Chen S, Bao S, Yao L, Wen Z, Xu L. Deciphering the fibrotic process: mechanism of chronic radiation skin injury fibrosis. *Frontiers in immunology*. 2024;15:1338922. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1338922>
18. Shaitelman SF, Cromwell KD, Rasmussen JC, Stout NL, Armer JM, Lasinski BB, Cormier JN. Recent progress in the treatment and prevention of cancer-related lymphedema. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015;65(1):55–81. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21253>
19. Kikhtenko IM, Hovorostenko MI, Bondarenko IM, Hovorostenko YuM, Tkachenko VI. Radiation damage. Theory and practice: monograph. Kyiv: "Caravela" Publishing House, 2022;420. (In Ukrainian).

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

В подальшому планується продовжити вивчення механізмів розвитку променевої пошкодження, вплив на їх розвиток супутньої патології з метою покращення профілактики та лікування. Пошук нових засобів лікування променевої пошкодження. Стратегічний пріоритетний напрямок інноваційної діяльності: впровадження нових технологій та якості медичного обслуговування, лікування та фармацевтики.

In the future, it is planned to continue studying the mechanisms of radiation damage development, the impact of concomitant pathology on their development, in order to improve prevention and treatment. Search for new means of treating radiation damage. Strategic priority area of innovation: introduction of new technologies and quality of medical care, treatment and pharmaceuticals.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

The authors state no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Financed by the state budget of Ukraine

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Кіхтенко Ігор Миколайович – асистент кафедри онкології та медичної радіології Державної установи «Дніпровський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України»; вул. Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, Україна, 49044;
e-mail: mojaperepiska.1@gmail.com
моб.: +380 (95) 225-05-29

Внесок автора: ідея дослідження, створення експериментального зразка пристрою, контроль за виконанням дослідження, пошук літератури, редагування.

Хворостенко Юлія Михайлівна – асистент кафедри онкології та медичної радіології Державної установи «Дніпровський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України»; вул. Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, Україна, 49044;
e-mail: khvorostenko.julya@gmail.com
моб.: +380 (50) 935-25-75

Внесок автора: участь у обговоренні ходу дослідження, проведення лікування, пошук літератури, редагування.

Kikhtenko Igor Mykolayovych – assistant of the Department of Oncology and Medical Radiology, State Institution «Dnipro State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine»; 9 Vernadsky Str., Dnipro, Ukraine, 49044;
e-mail: mojaperepiska.1@gmail.com
tel.: +380 (95) 225-05-29

Author's contribution: idea of the study, creation of an experimental sample of the device, control over the execution of the study, literature search, editing.

Khvorostenko Yuliya Mykhaylivna – assistant professor of the Department of Oncology and Medical Radiology, State Institution «Dnipro State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine»; 9 Vernadsky Str., Dnipro, Ukraine, 49044;
e-mail: khvorostenko.julya@gmail.com
tel.: +380 (50) 935-25-75

Author's contribution: participation in the discussion of the course of the study, conducting the treatment, searching the literature, editing.

Примакова Євгенія Михайлівна – лікар з променевої терапії Комунального підприємства «Дніпровський обласний клінічний онкологічний диспансер» Дніпропетровської обласної ради; вул. Космічна, буд. 21, м. Дніпро, Україна, 49055;

e-mail: evgel33@gmail.com

моб.: +380 (98) 611-41-43

Внесок автора: участь у обговоренні ходу дослідження, виконання дослідження.

Primakova Yevgenia Mykhailivna – radiation therapy doctor the Communal Company Dniprovsky Regional Clinical Oncology Dispensary Dnipropetrovsk Regional Council; 21 Kosmichna Str., Dnipro, Ukraine, 49055;

e-mail: evgel33@gmail.com

tel.: +380 (98) 611-41-43

Author's contribution: participation in the discussion of the course of the study, execution of the study.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
17.04.2024

Отримано після рецензування
Received after review
06.05.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
11.06.2024

Опубліковано
Published
18.06.2024

**Щоквартальне науково-практичне
видання**

Research and practice edition

**УКРАЇНСЬКИЙ РАДІОЛОГІЧНИЙ
ТА ОНКОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ**

**UKRAINIAN JOURNAL OF
RADIOLOGY AND ONCOLOGY**

Відповідальний за випуск *Ф.В. Гладких*
Редактор випуску *Т.Г. Золотарьова*
Літературні редактори *Т.І. Кобзар*
Н.М. Волошина
М.Р. Спужак
Технічний редактор та комп'ютерна верстка
Л.Ю. Свєтайло

Responsible for edition *F.V. Hladkykh*
Issue Editor *T.G. Zolotarova*
Literary Editors *T.I. Kobzar*
N.M. Voloshyna
M.R. Spuzyak
Technical Editor & Computer layout
L. Yu. Svietailo

**Макет виготовлено
у відділі наукової організації розвитку
радіологічної допомоги населенню
Державної установи
«Інститут медичної радіології та онкології
ім. С.П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України»
вул. Григорія Сковороди, буд. 82,
м. Харків, Україна, 61024
тел.: +38 (057) 725-50-74,
e-mail: imr_omo@ukr.net
<http://ukroj.com/>**

**The mock-up made
at Department of Scientific Arrangement
of Development of Radiological Care
for the population
at State Organization
«Grigoriev Institute
for Medical Radiology and Oncology
of the National Academy
of Medical Sciences of Ukraine»
82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024
tel.: +38 (057) 725-50-74,
e-mail: imr_omo@ukr.net
<http://ukroj.com/>**