DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.119-132>
УДК: 577.124.8 + 618.14:616-006

Періопераційне застосування β -блокаторів у онкологічних хворих

Сорочан П. П., ORCID: 0000-0001-7057-6724, e-mail: pavsoo@gmail.com

Громакова І. А., ORCID: 0000-0002-2921-4956, e-mail: radimiririna@gmail.com

Прохач Н. Е., ORCID: 0000-0002-8497-1319, e-mail: pronat04@gmail.com

Пономарьов І. М., ORCID: 0000-0003-1816-6634, email: ponomaryovigor@gmail.com

Громакова І. С., ORCID: 0000-0003-1463-6918, e-mail: mailgromakova@gmail.com

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

Perioperative use of β -blockers in oncological patients

Sorochan P. P., ORCID: 0000-0001-7057-6724, e-mail: pavsoo@gmail.com

Hromakova I. A., ORCID: 0000-0002-2921-4956, e-mail: radimiririna@gmail.com

Prokhach N. E., ORCID: 0000-0002-8497-1319, e-mail: pronat04@gmail.com

Ponomarev I. M., ORCID: 0000-0003-1816-6634, email: ponomaryovigor@gmail.com

Hromakova I. S., ORCID: 0000-0003-1463-6918, e-mail: mailgromakova@gmail.com

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

Ключові слова:

катехоламіни, β -блокатори, інгібітори циклооксигенази-2, онкохворі, періопераційне лікування.

Для цитування:

Сорочан П. П., Громакова І. А., Прохач Н. Е., Пономарьов І. М., Громакова І. С. Періопераційне застосування β -блокаторів у онкологічних хворих. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021. Т. XXIX. № 1. С. 119–132. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.119-132>

Для кореспонденції:

Громакова Ірина Андріївна
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», лабораторія радіаційної імунології; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: radimiririna@gmail.com

© Сорочан П. П., Громакова І. А., Прохач Н. Е., Пономарьов І. М., Громакова І. С., 2021

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Однією з найбільш явних відповідей на хірургічний стрес є активація симпатичної нервової системи, що веде до різкого збільшення циркулюючих адреналіну і норадреналіну, які можуть потенційно прискорити поширення пухлинного процесу в онкологічних хворих. У зв'язку з цим актуальним є огляд результатів робіт, спрямованих на визначення протипухлинної дії β -адреноблокаторів та їх застосування у періопераційному лікуванні онкологічних хворих.

Мета роботи – провести аналіз та узагальнення даних щодо онкогенних ефектів катехоламінів та висвітлити досвід застосування β -блокаторів при періопераційному лікуванні онкологічних хворих.

Матеріали та методи. З метою пошуку даних для огляду використовували електронні ресурси Національної бібліотеки України ім. В. І. Вернадського, Cochrane library і баз даних Pubmed, Scopus. Проаналізовано результати досліджень, виконаних до серпня 2020 року.

Результати та їх обговорення. Наведено короткі відомості про механізми, за допомогою яких надлишкове звільнення катехоламінів може полегшувати метастазування. Проведено аналіз клінічних випробувань, присвячених дослідженню ефектів періопераційного застосування пропранололу та його комбінації з інгібіторами ЦОГ-2 в онкологічних хворих.

Висновки. Короткострокова періопераційна терапія пропранололом та його комбінацією з антизапальними препаратами може надавати аниметастатичні ефекти та нівелювати імуносупресивні ефекти хірургічного стресу. Подальше з'ясування клінічної значущості періопераційного лікування пропранололом у онкологічних пацієнтів вимагає проведення 3–5-річних досліджень стосовно оцінки тривалої безрецидивної виживаності онкологічних хворих.

Keywords:

catecholamines, β -blockers, cyclooxygenase-2 inhibitors, cancer patients, perioperative treatment.

For citation:

Sorochan PP, Hromakova IA, Prokhach NE, Ponomarov IN, Hromakova IS. Perioperative use of β -blockers in oncological patients. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2021;29(1): 119–132. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.119-132>

For correspondence:

Hromakova Iryna Andriivna
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», laboratory of radiation immunology;
82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine 61024;
e-mail: radimiririna@gmail.com

© Sorochan P. P., Hromakova I. A., Prokhach N. E., Ponomarov I. M., Hromakova I. S., 2021

ABSTRACT

Background. One of the most common responses to surgical stress is the activation of the sympathetic nervous system, leading to a dramatic increase in circulating adrenaline and norepinephrine, which can potentially accelerate the spread of the tumor process in cancer patients. In this regard, it is relevant to review the results of studies devoted to the determination of the antitumor effect of β -blockers and their use in the perioperative treatment of cancer patients.

Purpose – to analyze and summarize data on the oncogenic effects of catecholamines and to highlight the experience of using β -blockers in the perioperative treatment of cancer patients.

Materials and methods. We used the electronic resources of Vernadsky National Library of Ukraine, Cochrane library and databases (Pubmed, Scopus). We analysed the results of studies conducted before August 2020.

Results. A summary of the mechanisms by which excessive release of catecholamines may facilitate metastasis is provided. The analysis of clinical trials devoted to the study of the effects of perioperative use of propranolol and its combination with COX-2 inhibitors in cancer patients is conducted.

Conclusions. Short-term perioperative therapy with propranolol and its combination with anti-inflammatory drugs may have antimetastatic effects and neutralize the immunosuppressive effects of surgical stress. Further elucidation of the clinical significance of perioperative propranolol treatment in cancer patients requires a 3–5-year study to assess the long-term relapse-free survival of cancer patients.

Рукопис надійшов <i>Manuscript was received</i> 16.10.2020	Отримано після рецензування <i>Received after review</i> 25.11.2020	Прийнято до друку <i>Accepted for printing</i> 19.01.2021
--	---	---

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» «Обґрунтування вибору резекційного або абляційного лікування метастазів колоректального раку в печінку з урахуванням предикторів системного запалення» (номер державної реєстрації: 0120U103301, шифр теми: НАМН.02.21, прикладна, термін виконання: 2021–2023 рр., керівники – завідувач лабораторії радіаційної імунології, кандидат медичних наук Сорочан П. П.; завідувач кабінету інтервенційної онкології, кандидат медичних наук Балака С. М.).

ВСТУП

Хірургічне втручання на сьогодні залишається одним із основних методів лікування злоякісних пухлин. Водночас періопераційний період і видалення первинної пухлини викликають фізіологічні процеси, які можуть потенційно прискорити прогресування вже існуючих мікрометастазів та сприяти ініціюванню нових метастазів [1, 2]. Періопераційний період займає відносно невеликий проміжок часу. Це час, необхідний для підготовки хворого до операції (преоперативна фаза), виконання операції (інтраоперативна фаза) і одужання або стабілізації стану

Connection with scientific programs, plans and topics

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” 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, research project code: NAMS (Ukraine) 02.21, applied, period for performance: 2021–2023, led by Head of Radiation Immunology Laboratory, Candidate of Medical Science Sorochan P. P.; Head of Interventional Oncology Unit, Candidate of Medical Science Balaka S. M.).

INTRODUCTION

Surgical intervention remains one of the main treatment for cancer patients nowadays. At the same time, the perioperative period and removal of the primary tumour induce physiological processes that can potentially accelerate the progression of already existing micrometastases and facilitate the initiation of new metastases [1, 2]. The perioperative period takes a relatively short period of time. It is required to prepare the patient for surgery (preoperative phase), perform surgery (intraoperative phase), and recovery or stabilization of the patient's condition after surgery (postoperative phase). The preoperative and

хворого після операції (післяоперативна фаза). Пре-оперативна та післяоперативна фази можуть тривати декілька днів або тижнів. Незважаючи на коротку тривалість періопераційного періоду, він відіграє істотну роль у визначенні довгострокових результатів протипухлинного лікування [3]. У зв'язку з цим проводиться пошук стратегій періопераційного лікування, спрямованих на обмеження поширення пухлинного процесу.

Мета роботи – провести аналіз та узагальнення даних щодо онкогенних ефектів катехоламінів та висвітлити досвід застосування β -блокаторів при періопераційному лікуванні онкологічних хворих.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для пошуку даних літератури використовували електронні ресурси Національної бібліотеки України ім. В. І. Вернадського, Cochrane library і баз даних Pubmed, Scopus. Проаналізовано результати досліджень, виконаних до серпня 2020 року.

Однією з найбільш явних відповідей на хірургічний стрес є активація симпатичної нервової системи, що веде до різкого збільшення циркулюючих адреналіну і норадреналіну, які діють на пухлинні клітини і пухлинне мікрооточення за допомогою активації адренорецепторів. Катехоламіни зв'язуються з α_1 -, α_2 -, α_3 -, β_1 -, β_2 - і β_3 -рецепторами. Доклінічні та клінічні дослідження показали залучення, головним чином, β_1 - і β_2 -адренергічних рецепторів до прогресування раку.

Безпосередній вплив катехоламінів на злоякісні клітини полягає в активації адренергічних рецепторів мембран пухлинних клітин і підвищенні рівня цАМФ, що призводить до активації багатьох транскрипційних шляхів, включаючи і ті, які сприяють метастатичним процесам. Ці сигнальні шляхи стимулюють запалення, ангіогенез, посилюють здатність пухлинних клітин до інвазії і збільшують епітеліально-мезенхімальний перехід. Ці ефекти реалізуються шляхом збільшення секреції пухлинними клітинами різних прометастатичних білків, таких як інтерлейкін-6 (ІЛ-6), ІЛ-8, фактор росту ендотелію судин (VEGF), матриксна металопротеїназа 9 (MMP9), а також експресії різних рецепторів (наприклад, рецептора епідермального фактора росту) [4–6]. Ці процеси впливають на прогресію злоякісних пухлин. Так, на моделях у тварин показано, що секреція прозапальних цитокінів ІЛ-6 та ІЛ-8 сприяє метастазуванню сарком і карцином шляхом посилення міграції і рухливості пухлинних клітин [7]. Активацію ангіогенних факторів за дії норадреналіну спостерігали в пухлинах яєчників у тварин, лініях клітин фарингеальної карциноми людини і лініях клітин множинної мієломи [8].

Активация β -адренергічного шляху передачі сигналу також структурно змінює вихідні пухлинні клітини. Активация β -адренорецепторів призводить до збільшення частки інвадоподія-подібних пухлинних клітин і кількості інвадоподій на клітину [9], спеціалізованих актин-багатих структур, що сприяють інвазії через базальну мембрану і навколишню строму [10].

postoperative phases can last several days or weeks. Despite the short duration of the perioperative period, it plays a significant role in determining the long-term results of antitumor treatment [3]. In this regard, the search for perioperative treatment strategies aimed at limiting the spread of the tumor process is conducted.

Purpose – to analyze and summarize data on the oncogenic effects of catecholamines and to highlight the experience of using β -blockers in the perioperative treatment of cancer patients.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

We used the electronic resources of Vernadsky National Library of Ukraine, Cochrane library and databases (Pubmed, Scopus). We analysed the results of studies conducted before August 2020.

One of the most common responses to surgical stress is the activation of the sympathetic nervous system, leading to a dramatic increase in circulating adrenaline and norepinephrine, that act on tumour cells and microenvironment through the activation of adrenergic receptors. Catecholamines bind to α_1 -, α_2 -, α_3 -, β_1 -, β_2 - and β_3 -receptors. Preclinical and clinical studies have shown the involvement of β_1 - and β_2 -adrenergic receptors in cancer progression mainly.

The direct effect of catecholamines on malignant cells includes the activation of adrenergic receptors on the tumour cells membranes and the growth of the cAMP level, which leads to the overexpression of the transcriptional pathways, which contribute to metastatic processes. These signaling pathways stimulate inflammation, angiogenesis, tumor cells invasion, and increase the epithelial-mesenchymal transition. It leads to the secretion of various prometastatic proteins by tumour cells, such as IL-6, IL-8, vascular endothelial growth factor (VEGF), matrix metalloproteinase 9 (MMP9), as well as the expression of various receptors (for example, the epidermal growth factor receptor) [4–6], which has an impact on the progression of malignant tumours. In animal models, the secretion of pro-inflammatory cytokines IL-6 and IL-8 promotes metastasis of sarcomas and carcinomas by increasing the migration and mobility of tumour cells. [7]. Also the activation of angiogenic factors under the action of norepinephrine in ovarian tumors in animals, human pharyngeal carcinoma cell lines, and multiple myeloma cell lines was observed. [8].

The β -adrenergic signaling pathway activation changes the structure of the primary tumour cells and increases the proportion of invadopodia-like tumour cells and the number of invadopodia per cell [9], which is specialized actin-rich structure that promote invasion through the basement membrane and the surrounding stroma [10].

It was found that the activation of β -adrenergic signaling pathways promotes the remodeling of the tumour-associated lymphatic and blood vascular network in an inflammation-dependent manner. [11, 12]. In addition, the sympathetic nervous system also regulates lymph flow through the innervation of lymphangions, the structural contractile elements that surround the lymphatic vessels

Установлено, що активація β -адренергічних сигнальних шляхів сприяє ремоделюванню асоційованої з пухлиною лімфатичної та кровоносної судинної мережі залежним від запалення способом [11, 12]. Крім того, симпатична нервова система також регулює лімфотік через іннервацію лімфангіонів, структурних скорочувальних елементів, які оточують лімфатичні судини і регулюють швидкість струму лімфатичної рідини [13–15]. Було показано, що підвищені рівні циркулюючих катехоламінів прискорюють лімфотік через лімфатичні судини, які дрениують первинну пухлину, тим самим сприяючи поширенню пухлинних клітин *in vivo* [12].

Катехоламіни сприяють створенню сприятливих умов для зростання і метастазування пухлинних клітин, впливаючи також на імунну систему. β -адренорецептори присутні на Т-хелперних, Т-супресорних лімфоцитах, В-лімфоцитах, НК-клітинах, моноцитах / макрофагах і дендритних клітинах [16]. Стимуляція β -адренергічних рецепторів зазвичай інгібує відповіді лімфоцитів, функціональну активність дендритних клітин і пригнічує цитотоксичність НК-клітин [17]. Активація β_2 -адренорецепторів порушує індуковану інтерфероном- γ експресію молекул головного комплексу гістосумісності II класу. Цей ефект нівелювався пропранололом, але не антагоністами β_1 -адренорецепторів [18]. Guerreschi M.G. et al. [19] показали, що активація β_2 -адренорецепторів призводить до посилення супресорної активності регуляторних Т-клітин (T_{reg}). Катехоламіни викликають також активацію супресорних клітин мієлоїдного походження [20].

Інгібування передачі адренергічного сигналу

Дані доклінічних [11, 12] і ретроспективних досліджень [21, 22] дозволяють припустити, що втручання, спрямовані на модуляцію симпатичної нервової системи, є ефективною допоміжною стратегією для зниження ризику рецидиву пухлини. Періопераційне інгібування симпатичної передачі сигналу може бути досягнуто застосуванням антагоністів β -адренорецепторів (β -блокаторів). У доклінічних дослідженнях показано пригнічення β -блокатором пропранололом проліферації пухлинних клітин та індукцію їх апоптозу [23], інгібування інвазії пухлинних клітин [9], ангіогенезу [24], лімфангіогенезу [12] і епітеліально-мезенхімального переходу [25]. Пропранолол також пригнічує синтез тромбоксану і зменшує агрегацію тромбоцитів, що може сприяти запобіганню метастатичної колонізації [26].

Таким чином, пропранолол може застосовуватися періопераційно для інгібування індукованої хірургічним шляхом активації симпатичної нервової системи і зниження ризику рецидиву раку. Цей підхід був успішно застосований у дослідженнях *in vivo* в експериментальних тварин, у яких коротка дія клінічно значущих доз пропранололу зменшувала ступінь проліферації пухлинних клітин, лімфотіку і метастатичної колонізації [12, 27].

Проведено також низку клінічних випробувань, присвячених дослідженню ефектів періопераційного застосування пропранололу в онкологічних хворих.

and regulates the flow rate of lymphatic fluid. [13–15]. Increased levels of circulating catecholamines accelerate lymphatic flow through the lymphatic vessels that drain the primary tumour, thereby promoting tumour cell proliferation *in vivo* [12].

Catecholamines create favorable conditions for the growth and metastasis of tumour cells, also affecting the immune system. β -adrenergic receptors are present on T-helper and T-suppressor lymphocytes, B lymphocytes, NK cells, monocytes/ macrophages, and dendritic cells [16]. β -adrenergic receptors stimulation usually inhibits lymphocyte responses, functional activity of dendritic cells, and suppresses cytotoxicity of NK cells [17]. β_2 -adrenoreceptor activation disrupts interferon- γ -induced expression of class II major histocompatibility complex molecules. The effect was neutralized by propranolol, but not by β_1 -adrenergic receptor antagonists [18]. Guerreschi et al. [19] demonstrated that β_2 -adrenoreceptor activation leads to an increase in the suppressor activity of regulatory T cells (T_{reg}). Catecholamines also cause activation of myeloid-derived suppressor cells [20].

Inhibition of adrenergic transduction

Preclinical [11, 12] and retrospective data [21, 22] suggest that modulation of the sympathetic nervous system is an effective adjunctive strategy to reduce the risk of tumour recurrence. Perioperative inhibition of sympathetic signaling can be achieved with β -adrenergic receptor antagonists (β -blockers). Preclinical studies with propranolol have shown inhibition of tumour cell proliferation, induction of apoptosis [23], inhibition of tumour cell invasion [9], angiogenesis [24], lymphangiogenesis [12], and epithelial-mesenchymal transition [25]. Propranolol also inhibits thromboxane synthesis and reduces platelet aggregation, which may help prevent metastatic colonization [26].

Thus, propranolol can be used during the perioperative period to inhibit surgically induced activation of the sympathetic nervous system and reduce the risk of cancer recurrence. This approach has been successfully applied within *in vivo* animal studies – a short exposure to clinically significant doses of propranolol reduced the degree of tumour cell proliferation, lymph flow and metastatic colonization. [12, 27].

A number of clinical trials have also been conducted to investigate the effects of propranolol use in cancer patients during the perioperative period.

Рак грудної залози

У ретроспективному дослідженні, що включало 1029 хворих на рак грудної залози (РГЗ), аналізували зв'язок між періопераційною блокадою β -адренорецепторів і метастазуванням пухлини. У пацієнток з II стадією тричі негативного РГЗ відзначали зниження частоти метастазування в мозок при застосуванні β -блокаторів [28].

У рандомізованому контрольованому дослідженні II фази оцінювали експресію генів прометастатичних і прозапальних факторів. 60 хворих із ранньою стадією РГЗ були рандомізовані для отримання пропранололу з ескалацією дози (80–160 мг/щодня) або плацебо протягом семи днів до оперативного втручання. Пропранолол викликав зниження експресії мезенхімальних генів і не впливав на експресію епітеліальних генів. У пацієнтів із клінічними доказами відповіді на препарат (зниження частоти серцевих скорочень і кров'яного тиску) спостерігалось підвищення інфільтрації пухлини CD68+-макрофагами і CD8 +-T-лімфоцитами [29].

У деяких роботах при періопераційній терапії пропранолол застосовували в комбінації з інгібітором циклооксигенази-2 (ЦОГ-2). Передумови для такого підходу були отримані в експериментальних дослідженнях. На моделях у тварин, у яких первинна ортотопічна метастатична пухлина була видалена, одночасне застосування β -блокатора та інгібітора ЦОГ-2 приводило до значного збільшення тривалості життя тварин, у той час як застосування лише одного препарату не впливало на тривалість життя [30] і не запобігало післяопераційній супресії активності NK-клітин [27]. Автори пояснюють неефективність кожного окремого блокатора тим фактом, що рівні катехоламінів і простагландинів одночасно підвищуються протягом періопераційного періоду, чинячи надмірну дію на імунні та пухлинні клітини.

Комбіноване застосування β -блокатора і ЦОГ-2 інгібітора аналізували в рандомізованому плацебоконтрольованому випробуванні, яке включало 38 хворих із ранньою стадією РГЗ. Пацієнтки отримували пропранолол і етодолак протягом 11 днів періопераційного лікування. Лікування починали за 5 днів до хірургічного втручання. Відзначалося зниження епітеліально-мезенхімального переходу, активності прометастатичних/прозапальних транскрипційних факторів (GATA-1, GATA-2, гена ранньої відповіді EGR3, фактора сигнальної трансдукції та активації транскрипції STAT-3), зниження кількості пухлиноінфільтруючих моноцитів і збільшення пухлиноінфільтруючих В-клітин. Лікування також значно зменшувало доопераційне підвищення рівнів сироваткового ІЛ-6 і С-реактивного білка, нівелювало періопераційне зниження продукування ІЛ-12 та інтерферону- β , післяопераційну мобілізацію «класичних» CD16-моноцитів і підвищувало експресію CD11a на циркулюючих NK-клітинах [31].

Як відомо, пропранолол може впливати на імносупресію, пов'язану з підвищеним стрес-сигналом. Zhou L. et al. [32] повідомили про вплив пропранололу на імунний статус жінок, які перенесли хірургічне лікування РГЗ. Жінки (n = 101) були рандомізовані

Breast cancer

In a retrospective study of 1029 patients with breast cancer (BC), the relationship between perioperative β -adrenergic blockade and tumour metastasis was analyzed. In patients with stage II triple negative breast cancer there was a decrease in the frequency of metastasis to the brain with the use of β -blockers [28].

A phase II randomized controlled trial (RCT) analysed the expression levels of prometastatic and proinflammatory genes. Sixty patients with early-stage BC were randomized to receive escalated dose propranolol (80–160 mg / daily) or placebo for seven days prior to surgery. Propranolol caused a decrease in the expression of mesenchymal genes and did not affect the expression of epithelial genes. In patients with clinical evidence of response to the drug (decreased heart rate and blood pressure), an increase in tumour infiltration with CD68+-macrophages and CD8+-T lymphocytes was observed [29].

In a number of studies, propranolol was used in combination with an inhibitor of cyclooxygenase-2 (COX-2) during perioperative therapy. The prerequisites for this approach were obtained in experimental studies. In animal models in which the primary orthotopic metastatic tumor was removed, the simultaneous use of a β -blocker and a COX-2 blocker led to a significant increase in the lifespan of animals, while the use of only one drug did not affect lifespan [30] and did not prevent postoperative suppression of NK cell activity [27]. The authors explained the ineffectiveness of each individual blocker by the fact that catecholamines and prostaglandins increase simultaneously during the perioperative period, having an excessive effect on immune and tumor cells.

The combination of β -blocker and COX-2 inhibitor was analyzed in a randomized, placebo-controlled trial, which included 38 patients with early stage BC. Patients received propranolol and etodolac for 11 days of perioperative treatment. Treatment was started 5 days before surgery. The data showed a depression of the epithelial-mesenchymal transition, the decreased activity of prometastatic / proinflammatory transcription factors (GATA-1, GATA-2, early response gene EGR3, signal transducer and activator of transcription STAT-3), a decrease of tumor-infiltrating monocytes and an increase in tumor-infiltrating B-cells. The treatment significantly reduced the preoperative increase in interleukin-6 and C-reactive protein levels in serum, neutralized the perioperative decrease in interleukin-12 and interferon- β production, and caused postoperative mobilization of "classic" monocytes CD16-, raise of CD11a expression on circulating NK cells. [31]

Propranolol may affect immunosuppression associated with an increased stress signal. Zhou et al. [32] reported on the effect of propranolol on the immune status of women who underwent surgical treatment of BC. Women (n = 101) were randomized to receive propranolol, parecoxib, propranolol and parecoxib and a control group. Blood samples were taken before the operation and at regular intervals (within seven days) after the operation. In the control group, an increased number of immunosuppressive T-reg was noted. In the groups of propranolol and propranolol + parecoxib, no increase in T reg was observed. In *ex vivo* experiments, the authors

на групи, що отримували пропранолол, парекоксиб, пропранолол та парекоксиб і контрольну групу. Кров відбирали до операції та через певні проміжки часу (протягом семи днів) після операції. У контрольній групі відзначено підвищену кількість імуносупресивних T_{per} . У пацієнтів, які отримували пропранолол та пропранолол + парекоксиб, не спостерігалось збільшення T_{per} . В експериментах *ex vivo* автори показують, що адреналін індукує проліферацію T_{per} , тоді як пропранолол запобігає цьому ефекту.

Рак яєчників

У пілотному рандомізованому контрольованому дослідженні (РКД) хворі на рак яєчників отримували пропранолол протягом 5 днів з початку лікування за 2 дні до оперативного втручання. Відзначене істотне зниження рівня СА-125 у пацієток, які отримували пропранолол, в порівнянні з групою плацебо. Ефект зберігався від 1 до 3 тижнів після операції [33]. У РКД, виконаному Thaker P. et al. [34], хворі на рак яєчників починали приймати пропранолол за три дні до операції (40 мг двічі на день) і продовжували лікування до закінчення хіміотерапії. Автори відзначають зниження рівня ендотеліального фактора росту судин (VEGF), IL-6, моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 і IL-8. У РКД, виконаному Ramondetta L.M. et al. [35], у хворих на рак яєчників, яким проводили або операцію, або неoad'ювантну хіміотерапію, низькі дози пропранололу (10–20 мг двічі на день), прийом яких починали за 2 дні до лікування, сприяли поліпшенню якості життя, зниженню тривоги та депресії.

У ретроспективному мультицентровому дослідженні аналізувався вплив періопераційного застосування β -блокаторів на виживаність хворих на епітеліальний рак яєчників високого ступеня злоякісності, яким проводили первинну циторедуктивну операцію [36]. У дослідження було залучено 185 пацієток, із яких 70 отримували β -блокатори. Пацієнтки отримували метопролол у дозі 2,5–7,5 мг внутрішньовенно до і під час анестезії кожні 6 год, потім їх переводили на пероральний режим прийому 12,5 або 25 мг препарату два рази на день під час госпіталізації. Після виписки з лікарні пацієнтки дотримувалися цього режиму ще 7 днів. Медіана інтервалу без прогресування (progression-free interval) у хворих, які отримували метопролол, складала 18,2 міс. проти 15,8 міс. у пацієток, які не отримували препарат. Медіана загальної виживаності дорівнювала 44,2 міс. проти 39,2 міс.

Колоректальний рак

Нещодавно виконано РКД, у якому оцінювалися ефекти комбінованого застосування β -блокатора та інгібітора ЦОГ-2 у хворих на колоректальний рак [37]. Комбінований режим пропранололу та етодолаку (або плацебо) застосовували протягом 5 днів до операції та 2 тижні після операції. Пропранолол починали давати в дозі 20 мг двічі на день, збільшуючи дозу до 80 мг двічі на день операції та знижуючи дозу до 20 мг у період, що залишився. Етодолак пацієнти отримували у дозі 400 мг двічі на день протягом

showed that adrenaline induced T-reg proliferation, while propranolol prevents this effect.

Ovarian cancer

In a pilot randomized controlled trial (RCT), patients with ovarian cancer received propranolol for 5 days, starting 2 days before surgery. There was a significant decrease in the level of CA-125 in patients treated with propranolol compared with the placebo group. The effect persisted for 1 to 3 weeks after surgery [33]. In an RCT by Thaker et al [34], ovarian cancer patients started taking propranolol three days before surgery (40 mg twice daily) and continued treatment until the end of chemotherapy. The authors noted a decreased level of vascular endothelial growth factor (VEGF), IL-6, monocytic chemoattractant protein-1, and IL-8. In an RCT by Ramondetta et al [35] in ovarian cancer patients with surgical or neoadjuvant chemotherapy treatment, low doses of propranolol (10–20 mg twice daily), which were started 2 days before treatment, resulted in an improved quality of life, reduced anxiety and depression.

A retrospective, multicenter study analyzed the effect of perioperative use of β -blockers on the survival of patients with high-grade epithelial ovarian carcinoma who underwent primary cytoreductive surgery [36]. The study involved 185 patients, 70 women received β -blockers metoprolol at a dose of 2.5-7.5 mg intravenously before and during anesthesia every 6 hours, then they were switched to oral administration of 12.5 or 25 mg twice a day during hospitalization. After discharge from the hospital, the patients followed this regimen for another 7 days. The median progression-free interval in patients receiving metoprolol was 18.2 months versus 15.8 months in patients not receiving the drug. The median overall survival was 44.2 months versus 39.2 months.

Colorectal cancer

Recently performed RCT, which evaluated the effects of combined use of β -blocker and COX-2 inhibitor in patients with colorectal cancer [37]. A combination regimen of propranolol and etodolac (or placebo) was applied for 5 days before surgery and 2 weeks after surgery. The initial dose of propranolol was 20 mg twice daily, increasing to 80 mg twice daily on the surgery day and decreasing to 20 mg for the remainder of the period. Also patients received etodolac at a dose of 400 mg twice a day during the entire treatment period. Drugs were well tolerated.

усього періоду лікування. Побічні ефекти, пов'язані з прийомом препаратів, не відзначалися. Автори спостерігали зниження епітеліально-мезенхімального переходу, зменшення активності промєтастатичних/прозапальних транскрипційних факторів, зниження кількості пухлиноінфільтруючих моноцитів і CD19-лімфоцитів (В-клітин). Водночас відмічалось збільшення інфільтрації пухлини CD56-лімфоцитами (NK-клітинами), які беруть участь у протипухлинній імунній відповіді.

Попереднє подвійне сліпе плацебоконтрольоване клінічне дослідження було проведено у хворих на неметастатичний колоректальний рак. Періопераційну терапію пропранололом і етодолаком проводили протягом 20 днів. Лікування починали за 5 днів до операції. Рецидив захворювання спостерігався у 4 пацієнтів, які отримували плацебо (21 %) і у 1 хворого, який одержував періопераційне лікування (8 %). Побічні ефекти були співставними в обстежуваних групах хворих [38]. Заплановане проведення подвійного сліпого плацебоконтрольованого клінічного дослідження II фази, яке включатиме 200 хворих на первинний рак товстої та прямої кишки (NCT03919461). Періопераційну терапію пропранололом та етодолаком будуть також проводити протягом 20 днів. Первинні результати включатимуть 3-річну безрецидивну виживаність і 5-річну загальну виживаність, а також біологічні маркери в зразках крові та у видаленій пухлинній тканині. Вторинні результати будуть включати показники безпеки, депресії, тривоги, дистресу і втоми.

Рак легенів

Оцінку впливу періопераційного застосування β -блокаторів на рецидивування і загальну виживаність проводили в дослідженні Cata I.P. et al. [39], яке включало 435 хворих на недрібноклітинний рак легенів. Пацієнти були розділені на три групи: які не отримували β -блокатори; які отримували неселективні β -блокатори (пропранолол, карведилол, лабеталол або надолол), та такі, що отримували селективні β -блокатори (метопролол, атенолол або бисопролол). Хворі приймали препарати протягом 30 днів до операції, вранці у день операції та протягом 30 днів після оперативного втручання. Однофакторний аналіз показав, що використання як селективних, так і неселективних β -блокаторів було пов'язане зі зниженням безрецидивної виживаності ($p = 0,014$) і загальної виживаності ($p = 0,009$). Однак ці результати не були підтверджені при багатофакторному аналізі.

Тенденція до збільшення безрецидивної та загальної виживаності спостерігалась у хворих на рак легенів, які отримували ін'єкції β -блокатора ландіололу в періопераційному періоді. Доза ландіололу гідрохлориду складала 2,5 мкг/кг/хв. Хворі отримували препарат упродовж часу від індукування анестезії до її завершення. Відношення ризиків (ВР) (hazard ratio (HR) безрецидивної виживаності групи хворих, які отримували ландіолол, у порівнянні з контрольною групою дорівнювало 0,41 (95 % ДІ, 0,13–1,34), ВР для загальної виживаності складало 0,25 (95 % ДІ, 0,03–2,26) [40].

The authors observed a decrease in the epithelial-mesenchymal transition, a decrease in the activity of proinflammatory transcription factors, a decrease in the number of tumor-infiltrating monocytes and CD19+ B cells. At the same time, there was an increase in tumor infiltration by CD56 + NK cells involved in the antitumor immune response.

Preliminary double-blind, placebo-controlled clinical study was conducted in patients with non-metastatic colorectal cancer. Perioperative therapy with propranolol and etodolac was carried out for 20 days. Treatment was started 5 days before surgery. Recurrence of the disease was observed in 4 patients receiving placebo (21 %) and in 1 patient receiving perioperative treatment (8 %). Side effects were comparable in both study groups [38]. A double-blind, placebo-controlled phase II clinical trial is planned to include 200 patients with primary colorectal cancer (NCT03919461). Perioperative therapy with propranolol and etodolac will be performed for 20 days. Primary outcomes will include 3-year recurrence-free survival and 5-year overall survival, as well as biological markers in blood samples and in the excised tumor tissue. Secondary outcomes will include safety indicators and indicators of depression, anxiety, distress and fatigue.

Lung cancer

The study Cata et al. [39] evaluated the effect of perioperative use of β -blockers on recurrence and overall survival in 435 patients with non-small cell lung cancer. Patients were divided into three groups: those who did not receive β -blockers; those who received non-selective β -blockers (propranolol, carvedilol, labetalol or nadolol) and those who received selective β -blockers (metoprolol, atenolol or bisoprolol). Patients took the drugs for 30 days before surgery, in the morning on the day of surgery and for 30 days after surgery. Univariate analysis showed that the use of both selective and non-selective β -blockers was associated with a decrease in relapse-free survival ($P = 0,014$) and overall survival ($P = 0,009$). However, these results were not confirmed by multivariate analysis.

A trend towards an increase in relapse-free survival and overall survival was observed in patients with lung cancer who received injections of the β -blocker landiolol during the perioperative period [40]. The dose of landiolol hydrochloride was 2.5 $\mu\text{g/kg/min}$. Patients received the drug from induction of anesthesia to its completion. The hazard ratio (HR) of relapse-free survival in the group of patients receiving landiolol compared to the control group was 0.41 (95 % CI, 0.13–1.34), the HR for overall survival was 0.25 (95 % CI, 0.03–2.26).

Рак підшлункової залози

Заплановано проведення подвійного сліпого плацебоконтрольованого клінічного дослідження II фази, яке включатиме 210 хворих на рак підшлункової залози (NCT03838029). Періопераційне 35-денне лікування β -блокатором та інгібітором ЦОГ-2 буде розпочато за 5 днів до операції. Хворі отримають 400 мг етодолу перорально двічі на день протягом усього періоду. Пропранолол пацієнти будуть приймати в дозі 20 мг перорально двічі на день протягом 5 преоперативних днів, у дозі 80 мг перорально двічі на день операції та вранці наступного дня, у дозі 40 мг перорально двічі на день в наступні 6,5 днів та в дозі 20 мг перорально двічі на день в останні 22 дні. Первинні результати будуть включати однорічну безрецидивну виживаність і 5-річну загальну виживаність, а також біологічні маркери в зразках крові та у видаленій пухлинній тканині. Вторинні результати будуть включати показники безпеки, депресії, тривоги, дистресу і втоми.

Таким чином, є підстави вважати, що короткострокова періопераційна терапія пропранололом та його комбінацією з антизапальними препаратами може надавати антиметастатичні ефекти і нівелювати імуносупресивні ефекти хірургічного стресу, що сприятиме зниженню частоти рецидивів і в результаті – збільшенню виживаності онкологічних хворих. Пропранолол також знижує рівень стресу і тривоги у пацієнтів, які очікують на операцію. Сприятливі ефекти та економічна ефективність описаного періопераційного лікування робить необхідним розширення досліджень у цій галузі. Подальше з'ясування клінічної значущості періопераційного лікування пропранололом в онкологічних пацієнтів вимагає проведення 3–5-річних досліджень, присвячених оцінці тривалої безрецидивної виживаності онкологічних хворих.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Наведено короткі відомості про механізми, за допомогою яких надлишкове звільнення катехоламінів може полегшувати метастазування. Проведено аналіз клінічних випробувань, присвячених дослідженню ефектів періопераційного застосування пропранололу та його комбінації з інгібіторами ЦОГ-2 в онкологічних хворих.

ВИСНОВКИ

Короткострокова періопераційна терапія пропранололом та його комбінацією з антизапальними препаратами може надавати антиметастатичні ефекти та нівелювати імуносупресивні ефекти хірургічного стресу. Подальше з'ясування клінічної значущості періопераційного лікування пропранололом у онкологічних пацієнтів вимагає проведення 3–5-річних досліджень стосовно оцінки тривалої безрецидивної виживаності онкологічних хворих.

Pancreatic cancer

It is planned to conduct a double-blind, placebo-controlled Phase II clinical trial, which will include 210 patients with pancreatic cancer. Perioperative 35-day therapy with β -blocker and COX-2 inhibitor will be started 5 days before surgery (NCT03838029). Patients will receive 400 mg of etodolac orally twice daily for the entire period. Propranolol group will receive 20 mg orally twice a day for 5 preoperative days, 80 mg orally twice a day on the day of surgery and the following morning, 40 mg orally twice a day for following 6.5 days and 20 mg orally twice a day for next 22 days. Primary outcomes will include 1-year disease-free survival and 5-year overall survival, as well as biological markers in blood samples and in the excised tumour tissue. Secondary outcomes will include safety indicators and indicators of depression, anxiety, distress and fatigue.

Thus, there is reason to believe that short-term perioperative therapy with propranolol and its combination with anti-inflammatory drugs may have antimetastatic effects and neutralize the immunosuppressive effects of surgical stress, which will help reduce the frequency of relapses and, ultimately, increase the survival rate of cancer patients. Propranolol also reduces stress and anxiety in patients awaiting surgery. The beneficial effects and cost-effectiveness of the described perioperative treatment necessitates increased research in this area. Further elucidation of the clinical significance of perioperative propranolol treatment in cancer patients requires a 3–5-year study to assess the long-term relapse-free survival of cancer patients.

RESULTS AND DISCUSSION

A summary of the mechanisms by which excessive release of catecholamines may facilitate metastasis is provided. The analysis of clinical trials devoted to the study of the effects of perioperative use of propranolol and its combination with COX-2 inhibitors in cancer patients is conducted.

CONCLUSIONS

Short-term perioperative therapy with propranolol and its combination with anti-inflammatory drugs may have antimetastatic effects and neutralize the immunosuppressive effects of surgical stress. Further elucidation of the clinical significance of perioperative propranolol treatment in cancer patients requires a 3–5-year study to assess the long-term relapse-free survival of cancer patients.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Behrenbruch C. et al. Surgical stress response and promotion of metastasis in colorectal cancer: a complex and heterogeneous process. *Clinical & Experimental Metastasis*. 2018. Vol. 35. P. 333–345. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10585-018-9873-2>
2. Haldar R., Ben-Eliyahu Sh. Reducing the risk of post-surgical cancer recurrence: a perioperative anti-inflammatory anti-stress approach. *Future Oncology*. 2018. Vol. 14, № 11. P. 1017–1021. DOI: <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0635>
3. Ben-Eliyahu S., Golan T. Harnessing the Perioperative Period to Improve Long-term Cancer Outcomes. *Journal of the National Cancer Institute*. 2018. Vol. 110, № 10. P. 1137–1138. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djy055>
4. Mravec B., Horvathova L., Hunakova L. Neurobiology of Cancer: The Role of β -Adrenergic Receptor Signaling in Various Tumor Environments. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, № 21. 7958 p. URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/21/7958>. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21217958>
5. Nilsson M.B., Le X., Heymach J.V. β -Adrenergic Signaling in Lung Cancer: A Potential Role for Beta-Blockers. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2020. Vol. 15. P. 27–36. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11481-019-09891-w>
6. McCarty M. F. A role for cAMP-driven transactivation of EGFR in cancer aggressiveness – therapeutic implications. *Medical Hypotheses*. 2014. Vol. 83, № 2. P. 142–147. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.05.009>
7. Jayatilaka H. et al. Synergistic IL-6 and IL-8 paracrine signalling pathway infers a strategy to inhibit tumour cell migration. *Nature Communications*. 2017. Vol. 8. 12 p. URL: <https://www.nature.com/articles/ncomms15584>. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms15584>
8. Chakroborty D. et al. Catecholamines Regulate Tumor Angiogenesis. *Cancer Research*. 2009. Vol. 69, № 9. P. 3727–3730. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-4289>
9. Creed S. J. et al. Beta2-adrenoceptor signaling regulates invadopodia formation to enhance tumor cell invasion. *Breast Cancer Research*. 2015. Vol. 17, № 1. URL: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-015-0655-3>. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0655-3>
10. Baldassarre M. et al. Actin dynamics at sites of extracellular matrix degradation. *European Journal of Cell Biology*. 2006. Vol. 85, № 1. P.1217–1231. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2006.08.003>
11. Sloan E. K. et al. The sympathetic nervous system induces a metastatic switch in primary breast cancer. *Cancer Research*. 2010. Vol. 70, № 18. P. 7042–7052. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-0522>
12. Le C. P. et al. Chronic stress in mice remodels lymph vasculature to promote tumour cell dissemination. *Nature Communications*. 2016. Vol. 7. URL: <https://doi.org/10.1038/ncomms15584>

REFERENCES

1. Behrenbruch C et al. Surgical stress response and promotion of metastasis in colorectal cancer: a complex and heterogeneous process. *Clin Exp Metastasis*. 2018;35(4):333–45. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s10585-018-9873-2>
2. Haldar R, Ben-Eliyahu Sh. Reducing the risk of post-surgical cancer recurrence: a perioperative anti-inflammatory anti-stress approach. *Future Oncol*. 2018;14(11):1017–21. (In English). DOI: <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0635>
3. Ben-Eliyahu S, Golan T. Harnessing the Perioperative Period to Improve Long-term Cancer Outcomes. *J. Natl. Cancer. Inst*. 2018;110(10):1137–38. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djy055>
4. Mravec B, Horvathova L, Hunakova L. Neurobiology of Cancer: The Role of β -Adrenergic Receptor Signaling in Various Tumor Environments. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21(21):7958. (In English). URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/21/7958>. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21217958>
5. Nilsson MB, Le X, Heymach JV. β -Adrenergic Signaling in Lung Cancer: A Potential Role for Beta-Blockers. *Neuroimmune Pharmacol*. 2020;15(1):27–36. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s11481-019-09891-w>
6. McCarty MF. A role for cAMP-driven transactivation of EGFR in cancer aggressiveness - therapeutic implications. *Med. Hypotheses*. 2014;83(2):142–7. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.05.009>
7. Jayatilaka H, Tyle P, Chen JJ, Kwak M, Hyun JJ, Kim J et al. Synergistic IL-6 and IL-8 paracrine signalling pathway infers a strategy to inhibit tumour cell migration. 2017;8. (In English). Available from: <https://www.nature.com/articles/ncomms15584>. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms15584>
8. Chakroborty D, Sarkar Ch, Basu B, Dasgupta PS, Basu S. Catecholamines Regulate Tumor Angiogenesis. *Cancer Res*. 2009;69(9):3727–30. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-4289>
9. Creed SJ, Le CP, M Hassan M, Pon CK, Albold S, Chan KT et al. Beta2-adrenoceptor signaling regulates invadopodia formation to enhance tumor cell invasion. *Breast Cancer Res*. 2015;17(1). (In English). URL: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-015-0655-3>. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0655-3>
10. Baldassarre M, Ayala I, Beznoussenko G, Giacchetti G, Machesky LM, Luini A et al. Actin dynamics at sites of extracellular matrix degradation. *Eur. J. Cell. Biol*. 2006;85(12):1217–31. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2006.08.003>
11. Sloan EK, Priceman SJ, Cox BF, Yu S, Pimentel MA, Tangkanangnukul V et al. The sympathetic nervous system induces a metastatic switch in primary breast cancer. *Cancer. Res*. 2010;70(18):7042–52. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-0522>
12. Le CP, Nowell CJ, Kim-Fuchs C, Botteri E, Hiller JG, Ismail H et al. Chronic stress in mice remodels lymph

- www.nature.com/articles/ncomms10634. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms10634>
13. Hayashi K. et al. Real-time imaging of tumor-cell shedding and trafficking in lymphatic channels. *Cancer Research*. 2007. Vol. 67, № 17. P. 8223–8228. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-1237>
 14. McGeown J. G. Splanchnic nerve stimulation increases the lymphocyte output in mesenteric efferent lymph. *Pflugers Arch*. 1993. Vol. 422, № 6. P. 558–563. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00374002>
 15. Hiller J. G. et al. Neuraxial anesthesia reduces lymphatic flow: proof-of-concept in first in-human study. *Anesthesia & Analgesia*. 2016. Vol. 123, № 5. P. 1325–1327. DOI: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001562>
 16. Nance D. M., Sanders V. M. Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987–2007). *Brain, Behavior and Immunity*. 2007. Vol. 21, № 6. P. 736–745. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.03.008>
 17. Marino F. Cosentino M. Adrenergic modulation of immune cells: an update. *Amino Acids*. 2013. Vol. 45, № 1. P. 55–71. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00726-011-1186-6>
 18. Frohman E. M., Vayuvegula B., Gupta S., van den Noort S. Norepinephrine inhibits gamma interferon-induced major histocompatibility class II (Ia) antigen expression on cultured astrocytes via beta-2-adrenergic signal transduction mechanisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1988. Vol. 85, № 4. P. 1292–1296. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.85.4.1292>
 19. Guereschi M. G. et al. Beta2-adrenergic receptor signaling in CD4+ Foxp3+ regulatory T cells enhances their suppressive function in a PKA-dependent manner. *European Journal of Immunology*. 2013. Vol. 43, № 4. P. 1001–1012. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.201243005>
 20. Mohammadpour H. et al. β_2 adrenergic receptor-mediated signaling regulates the immunosuppressive potential of myeloid-derived suppressor cells. *The Journal of Clinical Investigation*. 2019. Vol. 29, № 12. P. 5537–5552. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI129502>
 21. Diaz E. S., Karlan B. Y., Li A. J. Impact of beta-blockers on epithelial ovarian cancer survival. *Gynecologic Oncology*. 2012. Vol. 127, № 2. P. 375–378. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.07.102>
 22. Spera G. et al. Beta Blockers and Improved Progression-Free Survival in Patients With Advanced HER2 Negative Breast Cancer: A Retrospective Analysis of the ROSE/TRIO-012 Study. *Annals of Oncology*. 2017. Vol. 28, № 8. P. 1836–1841. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx264>
 23. Wang F. et al. Propranolol suppresses the proliferation and induces the apoptosis of liver cancer cells. *Molecular Medicine Reports*. 2018. Vol. 17, № 4. P. 5213–5221. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8476>
 24. Thaker P. H. et al. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nature Medicine*. 2006. Vol. 12, № 8. P. 939–944. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm1447>
 - vasculature to promote tumour cell dissemination. *Nat. Commun*. 2016;7:10634. (In English). URL: <https://www.nature.com/articles/ncomms10634>. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms10634>
 13. Hayashi K, Jiang P, Yamauchi K, Yamamoto N, Tsuchiya H, Tomita K et al. Real-time imaging of tumor-cell shedding and trafficking in lymphatic channels. *Cancer Res*. 2007;67(17):8223–8. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-1237>
 14. McGeown JG. Splanchnic nerve stimulation increases the lymphocyte output in mesenteric efferent lymph. *Pflugers Arch*. 1993;422(6):558–63. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00374002>
 15. Hiller JG, Ismail HM, Hofman MS, Narayan K, Ramdave Sh, Riedel BJ. Neuraxial anesthesia reduces lymphatic flow: proof-of-concept in first in-human study. *Anesth Analg*. 2016;123(5):1325–7. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001562>
 16. Nance DM, Sanders VM. Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987–2007). *Brain Behav Immun*. 2007;21(6):736–45. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.03.008>
 17. Marino F, Cosentino M. Adrenergic modulation of immune cells: an update. *Amino Acids*. 2013;45(1):55–71. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00726-011-1186-6>
 18. Frohman EM, Vayuvegula B, Gupta S, van den Noort S. Norepinephrine inhibits gamma interferon-induced major histocompatibility class II (Ia) antigen expression on cultured astrocytes via beta-2-adrenergic signal transduction mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988;85(4):1292–6. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.85.4.1292>
 19. Guereschi MG, Araujo LP, Maricato JT, Takenaka MC, Nascimento VM, Vivanco BC et al. Beta2-adrenergic receptor signaling in CD4+ Foxp3+ regulatory T cells enhances their suppressive function in a PKA-dependent manner. *Eur J Immunol*. 2013;43(4):1001–12. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.201243005>
 20. Mohammadpour H, MacDonald CR, Qiao G, Chen M, Dong B, Hylander BL et al. β_2 adrenergic receptor-mediated signaling regulates the immunosuppressive potential of myeloid-derived suppressor cells. *J Clin Invest*. 2019;129(12):5537–52. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI129502>
 21. Diaz ES, Karlan BY, Li AJ. Impact of beta-blockers on epithelial ovarian cancer survival. *Gynecol Oncol*. 2012;127(2):375–8. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.07.102>
 22. Spera G, Fresco R, Fung H, Dyck JRB, Pituskin E, Paterson I et al. Beta Blockers and Improved Progression-Free Survival in Patients With Advanced HER2 Negative Breast Cancer: A Retrospective Analysis of the ROSE/TRIO-012. *Study Ann Oncol*. 2017;28(8):1836–41. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx264>
 23. Wang F, Liu H, Wang F, Xu R, Wang P, Tang F et al. Propranolol suppresses the proliferation and induces the apoptosis of liver cancer cells. *Mol Med Rep*.

25. Zhang J. et al. Norepinephrine induced epithelial-mesenchymal transition in HT-29 and A549 cells in vitro. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2016. Vol. 142, № 2. P. 423–435. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00432-015-2044-9>
26. Bonten T. N. et al. Effect of beta-blockers on platelet aggregation: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014. Vol. 78, № 5. P. 940–949. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.12404>
27. Benish M. et al. Perioperative use of beta-blockers and COX-2 inhibitors may improve immune competence and reduce the risk of tumor metastasis. *Annals of Surgical Oncology*. 2008. Vol. 15, № 7. P. 2042–2052. DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-008-9890-5>
28. Choy C. et al. Inhibition of β_2 -adrenergic receptor reduces triple-negative breast cancer brain metastases: The potential benefit of perioperative β -blockade. *Oncology Reports*. 2016. Vol. 35, № 6. P. 3135–3142. DOI: <https://doi.org/10.3892/or.2016.4710>
29. Hiller J. G. et al. Preoperative β -Blockade with Propranolol Reduces Biomarkers of Metastasis in Breast Cancer: A Phase II Randomized Trial. *Clinical Cancer Research*. 2020. Vol. 26, № 8. P. 1803–1811. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-2641>
30. Glasner A. et al. Improving survival rates in two models of spontaneous postoperative metastasis in mice by combined administration of a beta-adrenergic antagonist and a cyclooxygenase-2 inhibitor. *Journal of Immunology*. 2010. Vol. 184, № 5. P. 2449–2457. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903301>
31. Shaashua L. et al. Perioperative COX-2 and β -Adrenergic Blockade Improves Metastatic Biomarkers in Breast Cancer Patients in a Phase-II Randomized Trial. *Clinical Cancer Research*. 2017. Vol. 23, № 16. P. 4651–4661. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0152>
32. Zhou L. et al. Propranolol Attenuates Surgical Stress-Induced Elevation of the Regulatory T Cell Response in Patients Undergoing Radical Mastectomy. *Journal of Immunology*. 2016. Vol. 196, № 8. P. 3460–3469. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501677>
33. Jang H. et al. Perioperative administration of propranolol to women undergoing ovarian cancer surgery: A pilot study. *Obstetrics & Gynecology Science*. 2017. Vol. 60, № 2. P. 170–177. DOI: <https://doi.org/10.5468/ogs.2017.60.2.170>
34. Thaker P. et al. Overcoming stress effects: a prospective feasibility trial of beta-blockers with upfront ovarian cancer therapy. *Gynecol. Oncol.* 2017. Vol. 145(1). URL: [https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258\(17\)30274-3/fulltext](https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(17)30274-3/fulltext). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.03.058>
35. Ramondetta L. M. et al. No need to stress: prospective clinical trial of adrenergic blockade during primary treatment in women with epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2017. Vol. 145(1). P. 33–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.03.088>
36. Al-Niaimi A., Dickson E. L., Albertin C., Karnowski J., Niemi C., Spencer R. et al. The impact 2018;17(4):5213–21. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8476>
24. Thaker PH, Han LY, Kamat AA, Arevalo JM, Takahashi R, Lu Ch et al. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat. Med.* 2006;12(8):939–44. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1038/nm1447>
25. Zhang J, Deng Y, Liu J, Wang Y, Yi T, Huang B et al. Norepinephrine induced epithelial-mesenchymal transition in HT-29 and A549 cells in vitro. *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* 2016;142(2):423–35. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00432-015-2044-9>
26. Bonten TN, Plaizier CEI, Snoep JD, Stijnen T, Dekkers OM, van der Bom JG. Effect of beta-blockers on platelet aggregation: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2014;78(5):940–9. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.12404>
27. Benish M, Bartal I, Goldfarb Y, Levi B, Avraham R, Raz A et al. Perioperative use of beta-blockers and COX-2 inhibitors may improve immune competence and reduce the risk of tumor metastasis. *Ann. Surg. Oncol.* 2008;15(7):2042–52. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-008-9890-5>
28. Choy C, Raytis JL, Smith DD, Duenas M, Neman J, Jandial R et al. Inhibition of β_2 -adrenergic receptor reduces triple-negative breast cancer brain metastases: The potential benefit of perioperative β -blockade. *Oncol. Rep.* 2016;35(6):3135–42. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3892/or.2016.4710>
29. Hiller JG, Cole SW, Crone EM, Byrne DJ, Shackelford DM, Pang JB et al. Preoperative β -Blockade with Propranolol Reduces Biomarkers of Metastasis in Breast Cancer: A Phase II Randomized Trial. *Clin. Cancer. Res.* 2020;26(8):1803–11. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-2641>
30. Glasner A, Avraham R, Rosenne E, Benish M, Zmora O, Shemer S et al. Improving survival rates in two models of spontaneous postoperative metastasis in mice by combined administration of a beta-adrenergic antagonist and a cyclooxygenase-2 inhibitor. *J. Immunol.* 2010;184(5):2449–57. (In English). DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903301>
31. Shaashua L, Shabat-Simon M, Halder R, Matzner P, O Zmora O, Shabtai M et al. Perioperative COX-2 and β -Adrenergic Blockade Improves Metastatic Biomarkers in Breast Cancer Patients in a Phase-II Randomized Trial. *Clin. Cancer. Res.* 2017;23(16):4651–61. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0152>
32. Zhou L, Li Y, Li X, Chen G, Liang H, Wu Y et al. Propranolol Attenuates Surgical Stress-Induced Elevation of the Regulatory T Cell Response in Patients Undergoing Radical Mastectomy. *J. Immunol.* 2016;196(8):3460–9. (In English). DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501677>
33. Jang H, Lim S, Lee Y, Kim T, Choi CH, Lee J et al. Perioperative administration of propranolol to women undergoing ovarian cancer surgery: A pilot study. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2017;60(2):170–7. (In English). DOI: <https://doi.org/10.5468/ogs.2017.60.2.170>

- of perioperative β blocker use on patient outcomes after primary cytoreductive surgery in high-grade epithelial ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology*. 2016. Vol. 143, № 3. P. 521–525. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.03.088>
37. Haldar R. et al. Perioperative beta-adrenergic blockade and COX2 inhibition in colorectal cancer patients improves pro-metastatic indices in the excised tumor: EMT, tumor infiltrating lymphocytes (TILs), and gene regulatory pathways. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2017. Vol. 66. e9 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.07.046>
38. Zmora O., Shaashua L., Gutman M., Ben-Eliyahu S. The perioperative use of a beta-adrenergic blocker and a COX-2 inhibitor in colorectal cancer patients for the prevention of cancer recurrence: A preliminary study assessing feasibility and safety. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2016. Vol. 57. e9 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.07.032>
39. Cata J. P. et al. Perioperative beta-blocker use and survival in lung cancer patients. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2014. Vol. 26, № 2. P. 106–117. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2013.10.004>
40. Sakamoto A. et al. Perioperative Administration of an Intravenous Beta-Blocker Landiolol Hydrochloride in Patients with Lung Cancer: A Japanese Retrospective Exploratory Clinical Study. *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9. URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-41520-7>
34. Thaker PH, Kuroki LM, Hu W, Zighelboim I, Ramondetta LM, Hagemann AR et al. Overcoming stress effects: a prospective feasibility trial of beta-blockers with upfront ovarian cancer therapy. *Gynecol. Oncol.* 2017;145(1). (In English). URL: [https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258\(17\)30274-3/fulltext](https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(17)30274-3/fulltext). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.03.058>
35. Ramondetta LM, Hu W, Thaker PH, Sahai S, Nick AM, Sood AK et al. No need to stress: prospective clinical trial of adrenergic blockade during primary treatment in women with epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2017;145(1):33–4. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.03.088>
36. Al-Niaimi A, Dickson EL, Albertin C, Karnowski J, Niemi C, Spencer R et al. The impact of perioperative β blocker use on patient outcomes after primary cytoreductive surgery in high-grade epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 2016;143(3):521–5. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.03.088>
37. Haldara R, Riconi I, Coleb S, Zmorac O, Ben-Eliyahu S et al. Perioperative beta-adrenergic blockade and COX2 inhibition in colorectal cancer patients improves pro-metastatic indices in the excised tumor: EMT, tumor infiltrating lymphocytes (TILs), and gene regulatory pathways. *Brain. Behav. Immun.* 2017;66:e9. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.07.046>
38. Zmora O, Shaashua L, Gutman M, Ben-Eliyahu S. The perioperative use of a beta-adrenergic blocker and a COX-2 inhibitor in colorectal cancer patients for the prevention of cancer recurrence: A preliminary study assessing feasibility and safety. *Brain. Behav. Immun.* 2016;57:e9. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.07.032>
39. Cata JP, Villarreal J, Keerty D, Thakar DR, Liu DD, Sood AK et al. Perioperative beta-blocker use and survival in lung cancer patients. *J. Clin. Anesth.* 2014;26(2):106–17. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2013.10.004>
40. Sakamoto A, Yagi K, Okamura T, Harada T, Usuda J. Perioperative Administration of an Intravenous Beta-Blocker Landiolol Hydrochloride in Patients with Lung Cancer: A Japanese Retrospective Exploratory. *Clinical. Study. Sci. Rep.* 2019;9. (In English). URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-41520-7>

Перспективи подальших досліджень

Результати застосування β -блокаторів та їх комбінації з інгібіторами циклооксигенази-2 при періопераційному лікуванні онкологічних хворих можуть слугувати підґрунтям для проведення подальших клінічних випробувань цих препаратів з метою розробки стандартів періопераційного лікування та оцінки довгострокової ефективності протипухлинного лікування.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Prospects for further research

The results of the use of β -blockers and their combination with cyclooxygenase-2 inhibitors in the perioperative treatment of cancer patients can serve as a basis for further clinical trials of these drugs to develop standards for perioperative treatment and evaluate the long-term effectiveness of anticancer treatment.

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest or own financial interest in the article preparing.

Funding information

Financed by the state budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

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. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: pavso@gmail.com

моб.: +38 (067) 280-28-03.

Внесок автора: загальне керівництво, розробка концепції статті.

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. Пушкінська, 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.

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. Пушкінська, 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.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Sorochan Pavlo Pavlopych – 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, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: pavso@gmail.com

tel.: +38 (067) 280-28-03.

Author contributions: general management, study concept development.

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, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: radimiririna@gmail.com

tel.: +38 (099) 428-36-13.

Author's contribution: information search and analyzing of scientific publications on the topic of the article, writing the article.

Prokhach Natalia Eduardivna – Candidate of Medical 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, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: pronat04@gmail.com

tel.: +38(050) 633-59-77.

Author's contribution: formulation of relevance, purpose and conclusions of the article.

Пономарьов Ігор Миколайович – доктор медичних наук, завідувач відділення онкологічної хірургії Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: ponomaryovigor@gmail.com

моб.: +38 (050) 571-10-60

Внесок автора: загальне керівництво, наукове редагування тексту.

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. Пушкінська, 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.

Ponomarov Ihor Mykolaiovych – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Oncological Surgery of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: ponomaryovigor@gmail.com

tel.: +38 (050) 571-10-60.

Author's contribution: general management, scientific text editing.

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, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: mailgromakova@gmail.com

tel.: +38 (099) 956-70-23.

Author's contribution: information search and analyzing of scientific publications on the topic of the article.