Науково-практичне видання

УКРАЇНСЬКИЙ РАДІОЛОГІЧНИЙ ТА ОНКОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

ukroj.com

ТОМ XXX
2 | 2022

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 ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (протокол № 4 від 15.06.2022 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. Пушкінська, буд. 82,
м. Харків, 61024, Україна
тел./факс: +38 (057) 725-50-74
e-mail: imr_omo@ukr.net

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

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

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE

Listed in the scientific printed
professional editions of Ukraine (category A)
which can publish theses 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

creative commons

The content is available under license from Creative Commons “Attribution” 4.0

VOLUME XXX
2 | 2022

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 4 15/06/2022)

Certificate
of print media registration:
serial number КВ 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 ДК No 7115,
28/07/2020

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

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

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ
EDITORIAL BOARD

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Красносельський Микола Віллєнович – 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)

ЗАСТУПНИК ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Кулініч Галина Василівна – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник групи променевої патології та паліативної медицини Відділу радіології, завідувачка відділення променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; доцент кафедри радіології та радіаційної медицини Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР РЕДАКЦІЙНОЇ КОЛЕГІЇ

Гладких Федір Володимирович – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина» (кандидат медичних наук), молодший 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)

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 Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

DEPUTY EDITOR

Kulinich Halyna Vasylivna – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Leading Researcher of Radiation Pathology and Palliative Care Group of Radiology Department, Head 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»; Associate Professor of Radiology and Radiation Medicine Department of Kharkiv National Medical University of Ministry of Health of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

SECRETARY OF THE EDITORIAL BOARD

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Doctor of Philosophy in Health care in specialty «Medicine», Junior 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 діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

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)

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

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)

Abdullaiev Rizvan Yahubovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Ultrasound Diagnosis Department of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

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 Public Health England (United Kingdom)

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

Boiko Valerii Volodymyrovych – Academician of the National Academy of Medical Sciencesof 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)

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)

Вінніков Володимир Анатолійович – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник групи медичної інформатики 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 дитячої рентгенології Харківської медичної академії післядипломної освіти 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)

Завгородній Ігор Володимирович – академік Національної академії наук вищої освіти України, доктор медичних наук, професор, професор кафедри гігієни та екології № 2, директор Навчально-наукового інституту якості освіти 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)

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)

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)

М'ясоєдов Валерій Васильович – доктор медичних наук, професор, проректор з наукової роботи Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я 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)

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)

Vinnikov Volodymyr Anatoliiovych – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of the Medical Informatics Group of 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 Radiology and Pediatric Radiology Department of Kharkiv Medical Academy of Post-graduate Education of 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)

Zavhorodnii Ihor Volodymyrovych – Academician of National Academy of Higher Education Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of Hygiene and Ecology Department No 2, Director of Educational and Scientific Institute for Quality of Education of Kharkiv National Medical University of 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 Ministry of Health of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

Maznyk Nataliia Oleksandrivna – Doctor of Biological Sciences, Head of Radiation Cytogenetics Laboratory of State Organi-zation «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences 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)

Miasoiedov Valerii Vasylovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice-Rector for Research of Kharkiv National Medical University of Ministry of Health of 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)

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)

Свинаренко Андрій Вікторович – доктор медичних наук, лікар-променевий терапевт відділення променевої терапії Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Сімонова-Пушкар Лариса Іванівна – доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник лабораторії радіаційної онкології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

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)

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)

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

Radzishevska 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 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)

Svynarenko Andrii Viktorovych – Doctor of Medical Sciences, Radiation Oncologist of Radiation Therapy Department of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

Simonova-Pushkar Larysa Ivanivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher 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)

Solodiannykova 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 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)

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 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 Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

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

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

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

Ткаченко Михайло Миколайович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри радіології та радіаційної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України (м. Київ, Україна)

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

Шармазанова Олена Петрівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри променевої діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти 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)

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

Tkachenko Mykhailo Mykolaiovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Radiology and Radiation Medicine Dpartment of O.O. Bogomolets National Medical University of Ministry of Health of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

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

Sharmazanova Olena Petrivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Radiodiagnosis Department of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of 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 Ministry of Health of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

РЕДАКЦІЙНА РАДА
EDITORIAL COUNCIL MEMBERS

Алієв Джаміль 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)

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)

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

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 National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

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)

Dumanskyy 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 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)

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. Марзєєва 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)

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)

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

ЗМІСТ

CONTENTS

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ORIGINAL RESEARCH

Ткаченко М.М., Морозова Н.Л., Танасічук-Гажиєва Н.В., Черкасова Л.А.
Особливості рентгенологічної картини ураження легень при COVID-19 у дорослих пацієнтів, хворих на муковісцидоз
9 *Tkachenko M.M., Morozova N.L., Tanasichuk-Gazhyeva N.V., Cherkasova L.A.*
Characteristics of X-ray pattern of lung lesion in COVID-19 in adult patients with cystic fibrosis

Грязов А.Б., Грязов А.А., Гридіна Н.Я. Стулей В.А.
Стереотаксична радіохірургія радіорезистентних гліобластом. Шляхи подолання радіорезистентності гіпоксичних пухлин
25 *Griazov A.B., Griazov A.A., Grydina N.Ya., Stuley V.A.*
Stereotactic radiosurgery of radioresistant glioblastomas. The ways of overcoming radioresistance of hypoxic tumors

Сакало А.В., Гацерелія З.В., Сакало В.С.
Прогностичне значення лімфоваскулярної інвазії у хворих на м'язево-інвазивний рак сечового міхура
41 *Sakalo A.V., Gatserelia Z.V., Sakalo V.S.*
Prognostic value of lymphovascular invasion in patients with muscle-invasive bladder cancer

Тарасенко Т.Є.
Клінічне значення поліморфізмів гена рецептора естрогену у хворих на метастатичний люмінальний (Her2-негативний) рак грудної залози
50 *Tarasenko T.Ye.*
Clinical significance of estrogen receptor gene polymorphisms in patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

LITERATURE REVIEW

Асланян С.А., Гуменюк К.В., Лисенко Д.А.
Сучасні погляди на біопсію шкіри в алгоритмі діагностики дерматоонкологічних захворювань
62 *Aslanyan S.A., Gumeniuk K.V., Lysenko D.A.*
Modern views on skin biopsy in the diagnostic algorithm of dermatooncological diseases

Лукашова О.П., Білий О.М., Пахомов В.С., Шутов С.В., Слободянюк О.В., Лепеха І.В., Тесленко І.М.
Вплив неоад'ювантної хіміотерапії на структурно-функціональний стан пухлинних клітин при вторинно-набряковій формі раку грудної залози
72 *Lukashova O.P., Bilyy O.M., Pakhomov V.S., Shutov S.V., Slobodianyuk O.V., Lepekha I.V., Teslenko I.M.*
The effect of neoadjuvant chemotherapy on the structural and functional state of tumor cells in the secondary edematous form of breast cancer

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

A CASE FROM PRACTICE

Кулініч Г.В., Прохорова Е.Б., Москаленко М.В., Насонова А.М., Данилюк С.В.
Клінічні спостереження генералізованої та неоперабельної місцево-розповсюджених форм базально-клітинної карциноми
88 *Kulinich H.V., Prokhorova E.B., Moskalenko M.V., Nasonova A. M., Danyliuk S.V.*
Clinical observations of generalized and inoperable locally advanced forms of basal cell carcinoma

Український радіологічний та онкологічний журнал. 2022. Т. 30. № 2. С. 9–24
Ukrainian journal of radiology and oncology. 2022;30(2):9–24

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

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.9-24
УДК: 616.24 : [612.017.3:616-008.6]-073.75

Особливості рентгенологічної картини ураження легень при COVID-19 у дорослих пацієнтів, хворих на муковісцидоз

Ткаченко М.М., ORCID: 0000-0003-4210-1566, e-mail: mtkachenkodeprrm@gmail.com
Морозова Н.Л., ORCID: 0000-0003-4504-6902, e-mail: natalymorozova506@gmail.com
Танасічук-Гажиєва Н.В., ORCID: 0000-0001-9633-1311, e-mail: tanasichuk.v.s@gmail.com
Черкасова Л.А., ORCID: 0000-0001-9972-2721, e-mail: lovecherkasova@gmail.com

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України, Київ, Україна

Characteristics of X-ray pattern of lung lesion in COVID-19 in adult patients with cystic fibrosis

Tkachenko M.M., ORCID:0000-0003-4210-1566, e-mail: mtkachenkodeprrm@gmail.com
Morozova N.L., ORCID: 0000-0003-4504-6902, e-mail: natalymorozova506@gmail.com
Tanasichuk-Gazhyeva N.V., ORCID: 0000-0001-9633-1311, e-mail: tanasichuk.v.s@gmail.com
Cherkasova L.A., ORCID:0000-0001-9972-2721, e-mail: lovecherkasova@gmail.com

Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Ключові слова:

муковісцидоз, COVID-19, цифрова рентгенографія, комп'ютерна томографія.

Для кореспонденції:

Морозова Наталія Львівна
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України, кафедра радіології та радіаційної медицини;
пр. Перемоги, буд. 34, м. Київ, Україна, 03057;
e-mail: natalymorozova506@gmail.com

© *Ткаченко М.М., Морозова Н.Л., Танасічук-Гажиєва Н.В., Черкасова Л.А., 2022*

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Хворі на муковісцидоз відносяться до групи ризику з інфікування дихальних шляхів внаслідок клінічних особливостей захворювання. В період пандемії COVID-19 виникає необхідність розуміння впливу інфекції на перебіг основного захворювання, враховуючи, що життєздатність хворих визначається, в основному, ступенем ураження легень. Рання діагностика і комплексна терапія коронавірусної інфекції збільшують тривалість життя пацієнтів з муковісцидозом і покращують його якість. У вирішенні цієї проблеми провідна роль належить рентгенологічним дослідженням.

Мета роботи. Встановити фактори ризику обтяження основного патологічного процесу шляхом визначення діагностичної значущості рентгенологічних ознак ураження легень при COVID-19 у дорослих, хворих на муковісцидоз.

Матеріали та методи. Аналіз результатів рентгенографії і комп'ютерної томографії 11 дорослих, хворих на муковісцидоз середнього та тяжкого ступеня перебігу з підтвердженим дігнозом коронавірусної інфекції.

Результати та їх обговорення. Основними рентгенографічними симптомами у спостережуваних нами хворих на муковісцидоз з підтвердженим діагнозом коронавірусної інфекції була різного ступеня пневмонічна інфільтрація на тлі дифузних змін легеневого рисунка і ознак емфіземи легень. Комп'ютерна томографія, крім симптомів основного захворювання, дозволила виявити ознаки, які ми розцінюємо як відповідні пневмонії, спричиненої інфекцією COVID-19 – ущільнення легеневої тканини за типом «матового скла», наявність різної форми ділянок «матового скла» з ретикулярними змінами та консолідацією легеневої тканини, білатеральна локалізація патологічних змін, переважно у базальних та субплевральних відділах.

Висновки. Ураження легень, зумовлене COVID-19, при рентгенографії у пацієнтів з муковісцидозом може на початкових етапах маскуватись особливостями проявів основного захворювання. У зв'язку з цим будь-які рентгенологічні прояви запальних змін легень у хворих на муковісцидоз повинні в епідемічний період розглядатися як підозрілі щодо COVID-19 та вимагати проведення полімеразно-ланцюгової реакції і комп'ютерної томографії.

Для цитування:

Ткаченко М.М., Морозова Н.Л., Танасічук-Гажиєва Н.В., Черкасова Л.А. Особливості рентгенологічної картини ураження легень при COVID-19 у дорослих пацієнтів, хворих на муковісцидоз. *Український радіологічний та онкологічний журнал.* 2022. Т. 30. № 2. С. 9–24. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.9-24

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

Key words:

cystic fibrosis, COVID-19, digital radiography, computed tomography.

For correspondence:

Morozova Nataliya Lvivna
Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Radiology and Radiation Medicine;
34, Peremogy Ave., Kyiv, Ukraine, 03057;
e-mail: natalymorozova506@gmail.com

© *Tkachenko M.M., Morozova N.L., Tanasichuk-Gazhyeva N.V., Cherkasova L.A., 2022*

ABSTRACT

Background. Patients with cystic fibrosis (CF) fall into the risk group of breathing passages infection as a result of clinical features of the disease. During the period of COVID-19 pandemic,the necessity of understanding how infection affects the course of the main disease has appeared, taking into account that viability of patients is essentially determined by the degree of lung lesion. Early diagnostics and complex therapy of coronavirus infection increase the lifespan of CF patients and improve quality of life. X-ray examinations play the leading role in solving this problem.
Purpose – to establish risk factors of the main pathological process aggravation by determining diagnostic significance of roentgen sings of lung lesion in COVID-19 in CF adult patients.
Materials and methods. Theanalysis of radiography and computed tomography results of 11 adult patients with CF of moderate and severe degree who were also diagnosed with coronavirus infection.
Results. The main X-ray symptoms in observed patients with CF with confirmed diagnosis of coronavirus infection was pneumonic infiltration of different degrees in the setting of diffuse changes of lung pattern and features of pulmonary emphysema. Besides symptoms of the main disease, computed tomography allowed us to find the signs, which we consider to be the signs of pneumonia caused by COVID-19 infection – induration of lung tissue in the form of ground-glass opacity, presence of ground-glass areas of different shapes with reticular changes and consolidation of lung tissue, bilateral localization of pathological changes, predominantly in basal and subpleural areas.
Conclusions. Lung lesion conditioned by COVID-19 in radiography of CF patients may be disguised by the features of the main disease manifestations. Therefore, any X-ray evidence of inflammatory lung changes in CF patients during the epidemic period must be regarded as COVID-19 suspected, and polymerase chain reaction and computed tomography must be performed.

For citation:

Tkachenko MM, Morozova NL, Tanasichuk-Gazhyeva NV, Cherkasova LA. Characteristics of X-ray pattern of lung lesion in COVID-19 in adult patients with cystic fibrosis. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2022;30(2):9–24. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.9-24

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України «Особливості променевої діагностики SARS-CoV-2 асоційованих уражень легень під час пандемії COVID-19», номер державної реєстрації: 0121U108186, ініціативно-пошукова, термін виконання: 2021–2023 рр., керівник – завідувач кафедри радіології та радіаційної медицини, доктор медичних наук, професор М.М. Ткаченко.

Relationship with academic programs, plans and themes

The paper is a fragment of the planned research project of Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine «Features of X-ray diagnostics of SARS-CoV-2 associated lung lesions during the COVID-19 pandemic», state registration number: 0121U108186, initiative research, period for performance: 2021 – 2023, led by Head of Department of Radiology and Radiation Medicine, Doctor of Medical Sciences, Professor M.M. Tkachenko.

ВСТУП

Небезпечні інфекційні захворювання продовжують виникати і становити загрозу для системи охорони здоров'я в усьому світі. Новий коронавірус (SARS-CoV-2), що спричиняє розвиток респіраторних захворювань у людей (зокрема гострої респіраторної хвороби COVID-19), був вперше ідентифікований в м. Ухань (Китай) у грудні 2019 року. 11 березня 2020 р. ВООЗ охарактеризувала спалах COVID-19 у світі як пандемію. До груп ризику тяжкого перебігу та летальності через COVID-19 належать, насамперед, особи старше 65 років і пацієнти з хронічними хворобами органів дихання, серцево-судинної системи, цукровим діабетом [1]. Пацієнти з муковісцидозом (МВ) є групою ризику з інфікування дихальних шляхів внаслідок клінічних особливостей захворювання, що характеризується ураженням усіх екзокринних залоз організму з підвищенням в'язкості і утрудненням евакуації їх секрету,

INTRODUCTION

Dangerousin factious diseases continue appearing and carrying a threat for health care system in the whole world. The new coronavirus (SARS-CoV-2), which causes development of respiratory diseases in people (particularly, acute respiratory disease COVID-19), was firstly identified in the city of Wuhan (China) in December 2019. On 11th March 2020, WHO declared the COVID-19 out break a global pandemic. People, who are at high risk for severe form of COVID-19 or lethality due to it, are primarily the ones who are 65 years or older, and the patients with chronic diseases of respiratory organs and cardiovascular system, or with diabetes mellitus [1]. Patients with CF fall into the risk group of breathing passages infection as a result of clinical features of the disease, which is characterized by lesion of all excretory glands of the body with increased stickiness and difficulty in evacuating their secretion, connected with abnormal functioning of chloride

пов'язаних з порушенням функціонування хлорного каналу в результаті мутацій в гені CFTR (регулятор трансмембранної провідності кістозного фіброзу) [2].

Муковісцидоз (англ. Cystic fibrosis) є найбільш поширеним спадковим аутосомно-рецесивним захворюванням. Частота МВ в країнах Західної Європи коливається від 1:6000 до 1:12000 новонароджених [3], в Україні – 1:8400 (за результатами неонатального скринінгу 2013 – 2014 рр.) [2]. В останні роки ця патологія в Україні набуває важливого медико-соціального значення, що зумовлено тривалістю життя хворих (до 40 років), ранньою інвалідизацією, необхідністю постійного лікування та диспансерного спостереження, проблемами своєчасної діагностики [2]. У значної частини хворих на МВ він не діагностується взагалі або діагностується пізно, нерідко в задавнених стадіях. До 2000 року середня тривалість життя хворих на МВ в Україні складала 12 років. Впровадження спеціалізованої медичної допомоги забезпечило істотне підвищення виживаності пацієнтів з МВ. За останнє десятиріччя в Європі значно зросла кількість хворих на МВ, дорослі складають близько 50%, що свідчить про поступову трансформацію МВ з безумовно фатального захворювання дитячого віку в хронічну патологію дорослих [2, 4, 5].

Життєздатність хворих на МВ визначається, в основному, ступенем ураження легень. Патологічні зміни в легенях характеризуються ознаками хронічного бронхіту з розвитком бронхоектазів і дифузного пневмосклерозу [3, 5]. У просвітах бронхів знаходиться в'язкий вміст слизово-гнійного характеру, також частою знахідкою є ателектази і ділянки емфіземи [3, 6]. Особливостями ураження легень при МВ у дорослих є висока частота ускладнень (пневмоторакс, легенева кровотеча, ателектаз, гостра дихальна недостатність), що вимагають інтенсивної терапії [3, 5, 6].

Перебіг вірусних інфекцій дихальних шляхів у пацієнтів з МВ важчий, ніж у загальній популяції, з негативним впливом на функцію легень, підвищеним ризиком ускладнень і більш високим ризиком смертності, що підтверджено під час пандемії грипу H1N1 у 2009 р. [3, 7, 8]. З виникненням пандемії COVID-19 з'явилась гостра необхідність розуміння ризику інфікування і особливостей перебігу коронавірусної інфекції у пацієнтів з МВ [9, 10]. Поширеність МВ у країнах, як індикатор географічного розподілу носіїв МВ, значною мірою напряму корелювала як з поширеністю COVID-19, так і з коефіцієнтом летальності від цієї хвороби [11]. Для МВ, як і для інфекції COVID-19, характерні нейтрофільне запалення і цитокіновий викид, що визначають тяжкість ураження дихального тракту при цих захворюваннях [12, 13].

У науковій літературі даних про перебіг хвороби COVID-19 у людей з МВ недостатньо. Дослідниками були запропоновані теоретичні механізми як для можливого посилення, так і для ослаблення реплікації вірусу COVID-19 при МВ та впливу інфекції на перебіг основного захворювання [14]. Наявні в даний час дані щодо результатів захворювання обмежені двома реєстрами пацієнтів з МВ і COVID-19. За даними Реєстру пацієнтів Європейського товариства муковісцидозу (ECFSPR) при 414 підтверджених випадках COVID-19 у пацієнтів з МВ з 37 країн Європи до 20 січня 2021 р. перебіг коронавірусної хвороби при МВ може бути більш сприятливим в порівнянні з іншими хронічними захворюваннями через молодший вік і меншу поширеність ожиріння серед цих хворих [15].

channel as a consequence of mutations in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene [2].

Cystic fibrosis is the most widespread hereditary autosomal-recessive disease. The occurrence rate of CF in Western European countries ranges from 1:6000 to 1:12000 newborns [3], in Ukraine – 1:8400 (according to the results of neonatal screening in 2013 – 2014) [2]. In recent years in Ukraine this pathology has been gaining significant medical and social importance which has been conditioned by the lifespan of patients (up to 40 years), early disablement, need for permanent treatment and dispensary care, problems of timely diagnostics [2]. In large part of the CF patients this disease is not diagnosed at all or diagnosed late, often in advanced stages. Before 2000, the average lifespan of the CF patients in Ukraine was 12 years. Implementation of specialized medical care provided significant increase in survival rate of the patients with CF. The number of CF patients in Europe has grown considerably in the last 10 years, and the fact that 50% of them were adults indicates gradual transformation of CF from undoubtedly fatal childhood disease to a chronic pathology in adults [2, 4, 5].

The viability of the CF patients is mainly determined by lung lesion degree. Pathological changes in lungs are characterized by the features of chronic bronchitis with development of bronchiectasis and diffuse pulmonary fibrosis [3, 5]. Viscous content of puromucous characteris located in bronchus lumens; atelectases and emphysema areas are also often found [3, 6]. The specific characteristic of lung lesion in adults with CF is the high rate of complications (pneumothorax, pulmonary hemorrhage, atelectasis, acute respiratory failure) which require intensive therapy [3, 5, 6].

The course of virus infections of breathing passages in CF patients is more severe than in general population: infections negatively affect pulmonary function, increase the risk of complications and also the mortality risk which was confirmed during the 2009 H1N1 flu pandemic [3, 7, 8]. With the advent of COVID-19 pandemic, an acute need for awareness of infection risk and characteristics of coronavirus infection course in patients with CF [9, 10]. The prevalence of CF in countries as an indicator of geographical distribution of CF carriers directly correlated to a great extent with both COVID-19 prevalence and mortality rate of this disease [11]. CF, as well as COVID-19 infection, is characterized by neutrophilic inflammation and cytokine release which determine the severity of lesion of the breathing passage in these diseases [12, 13].

In research literature there is insufficient data about COVID-19 course in patients with CF. The researchers suggested theoretical mechanisms for both potential increase and decrease of COVID-19 virus replication in CF and affection of the infection on the course of the main disease [14]. At this time, the available data on the results of the disease are limited by two patient registries: the ones with CF and the ones with COVID-19. According to the European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFSPR), in 414 confirmed cases of COVID-19 in patients with CF out of 37 European countries by 20 January 2021 the course of coronavirus disease in CF could be more favorable compared to other chronic diseases due to younger age and lesser prevalence of obesity among these patients [15]. However, after the analysis of a large cohort of patients with CF in the USA [16], it was stated that mortality rate due to COVID-19 in patients with CF was 3.5 times higher than in general population (5.2%), the rate of need for intensive therapy(more than 1 patient

Однак, при аналізі великої когорти пацієнтів з МВ із США [16] було зазначено, що смертність від COVID-19 у пацієнтів з МВ була в 3,5 рази вища, ніж у загальній популяції (5,2%), частота потреби в інтенсивній терапії (більше одного хворого з 10) та розвиток гострої ниркової недостатності також переважали серед хворих на МВ. Автори дійшли до висновку, що пацієнти з МВ схильні до ризику несприятливих результатів при COVID-19. У квітні 2020 р. Європейське товариство з МВ (ECFS) ініціювало програму ECFS-COVID19 для збору інформації за перебігом COVID-19 у пацієнтів з МВ, результати якої повинні сприяти своєчасному та якісному наданню медичної допомоги пацієнтам з МВ.

Рання діагностика і адекватна комплексна терапія коронавірусної інфекції збільшують тривалість життя пацієнтів з МВ і покращують його якість [15, 17, 18]. Це надає особливої важливості проблемі своєчасної та точної діагностики ураження легень при COVID-19, у вирішенні якої провідна роль належить рентгенологічним дослідженням.

Мета роботи. Визначення особливостей рентгенологічної семіотики змін легень при COVID-19 у дорослих, хворих на МВ, та встановлення діагностичної значущості рентгенологічних ознак у визначенні факторів ризику обтяження основного патологічного процесу.

У зв'язку з вищезазначеним метою нашого дослідження було визначення ролі рентгенологічних методів дослідження в діагностиці ураження легень при COVID-19 у дорослих пацієнтів, хворих на МВ, та особливостей рентгенологічної морфології для покращення діагностики і прогнозування можливих ускладнень основного патологічного процесу.

Відповідно до мети дослідження були визначені основні його завдання: визначити найбільш типові променеві симптоми ураження легень та оцінити діагностичні можливості рентгенографії і комп'ютерної томографії (КТ) при COVID-19 у дорослих пацієнтів, хворих на муковісцидоз.

out of 10) and development of acute kidney injury also prevailed among the patients with CF. The authors drew a conclusion that CF patients are prone to the risk of unfavorable results in COVID-19. In April 2020, European Cystic Fibrosis Society (ECFS) initiated the program ECFS-COVID 19 to collect information on COVID-19 course on CF patients, the results of which had to contribute to timely and high-quality health care delivery to patients with CF.

Early diagnostics and proper complex therapy of coronavirus infection increase the lifespan of CF patients and improve quality of life [15, 17, 18]. This attaches great importance to the problem of timely and accurate diagnostics of lung lesion in COVID-19, in solving of which X-ray examinations play the leading role.

The objective of the work is to determine features of radiological semiotics of lung changes in COVID-19 in adult patients with CF and to establish diagnostic significance of roentgen sings in determining risk factors of aggravating the main pathological process.

Taking into account the abovementioned purpose of our research, the role of radiological methods of research in diagnostics of lung lesion in COVID-19 infected adult patients with CF was determined, as well as the features of radiological morphology for improving diagnostics and prognosis of possible complications of the main pathological process.

According to the objective of the research, the main goals of it were defined: to determine the most common X-ray symptoms of lung lesion and assess diagnostical possibilities of radiography and computed tomography (CT) in COVID 19 in adult patients with CF.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В основу роботи покладений аналіз результатів променевих досліджень 11 пацієнтів (7 чоловіків і 4 жінки) віком від 19 до 25 років з діагнозом МВ середнього (5 хворих) та тяжкого (6 хворих) ступеня перебігу, підтвердженим потовими пробами і генетичними дослідженнями. Пацієнтів об'єднував факт встановлення діагнозу МВ в дорослому віці. З початку пандемії по 1 січня 2022 р. вони знаходились на лікуванні в інфекційному відділенні Олександрівської клінічної лікарні м. Києва з приводу інфекції COVID-19. До діагностичного алгоритму, крім загальноклінічних і лабораторних методів обстеження були включені: цифрова рентгенографія в динаміці на апараті «Radrex» фірми Toshiba і мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) органів грудної порожнини на комп'ютерному томографі Toshiba Aquilion Prime. Дослідження виконувались у нативному режимі в положенні лежачи на спині, старт сканування від базальних відділів легень для зниження рухових артефактів у хворих з задишкою.

На стаціонарному етапі всім хворим були проведені загальноклінічні методи досліджень, виконані ПЛР-тести для верифікації коронавірусної хвороби (визначення РНК вірусу SARS-CoV-2 при заборі слизу з дихальних шляхів). Вісім пацієнтів мали змішану форму захворювання, що включала хронічний гнійно-

MATERIALS AND METHODS

The research is based on the analysis results of X-ray examinations of 11 patients (7 males and 4 females) aged from 19 to 25 years and diagnosed with CF of moderate (5 patients) and severe (6 patients) degree, confirmed sweat tests and genetic research. The patients had one fact in common: they were diagnosed with CF in adult life. From the beginning of the pandemic to 1 January 2022 they were receiving medical treatment in department of infectious disease of Oleksandrivska clinical hospital in Kyiv due to COVID-19 infection. Besides general clinical and laboratory methods of examination, diagnostic algorithm also included: diagnostic process imaging on Toshiba's «Radrex» radiography system and multispiral computed tomography of chest organs on Toshiba Aquilion Prime CT system. The examinations were performed in native mode in prone position lying on the back, the scanning started from the lung basal areas for reducing motional artefacts in short-breathed patients.

All patients underwent general clinical methods of examinations at the steady state, and also PCR-tests for the verification of coronavirus disease (determination of RNA virus SARS-CoV-2 during collection of mucus from breathing passages) were performed. 8 patients had a mixed form of disease which included chronic purulent obstructive bronchitis and chronic pancreatic deficiency,

обструктивний бронхіт та хронічну панкреатичну недостатність, у 3 пацієнтів перебіг захворювання був з переважним ураженням легень на тлі збереженої функції підшлункової залози.

Тяжкість перебігу оцінювали за сукупністю клінічних ознак (сталість кашльового синдрому, показники функції зовнішнього дихання, масо-ростові показники, ураження печінки, ступінь рентгенологічних змін у легенях, характер інфекційного збудника, наявність ускладнень і об'єм необхідної антибактеріальної терапії).

Клінічна картина середньотяжкого перебігу МВ в усіх хворих характеризувалась сталістю кашлю і зниженням показників функції зовнішнього дихання на 30 – 40% в порівнянні з нормою, патологічними змінами печінки та підшлункової залози за біохімічними показниками та даними УЗД, наявністю синьогнійної палички в одиничних посівах мокротиння (у 3 хворих). У 4 хворих спостерігалось ураження навколоносових пазух. Пацієнти з перебігом МВ середнього ступеня тяжкості потребували постійного медикаментозного лікування з метою попередження можливих ускладнень захворювання.

Усі хворі з тяжким перебігом МВ мали розгорнуту клінічну картину захворювання з постійним продуктивним кашлем, зниженням індексу маси тіла в середньому до 14,5 кг/м^2 (норма – від 18,5 до 24,9 кг/м^2), частими загостреннями хронічного бронхіту. У більшості випадків (5 хворих) спостерігались циротичні зміни печінки, у 4 – цукровий діабет. Також у 5 хворих стабільно висівали синьогнійну паличку в мокротинні. При загостренні процесу в усіх хворих функція зовнішнього дихання була знижена більше, ніж на 50%. Інтервали між загостреннями, які вимагали внутрішньовенного застосування антибіотиків, складали менше 4 місяців. Тяжкі ускладнення МВ (деструкція легеневої тканини і пневмоторакс) відмічались у 3 хворих. Усі пацієнти мали тривалий (з раннього дитячого віку) анамнез захворювань органів дихання – хронічного бронхіту, пневмонії, запалень навколоносових пазух.

in 3 patients the course of disease was accompanied by predominant lung lesion in presence of preserved function of the pancreas gland.

The severity of the disease was assessed by the complex of clinical signs (constancy of cough syndrome, indices of respiratory function, weight and height indices, liver injury, the degree of radiologic abnormalities in lungs, nature of infectious agent, the presence of complications and amount of necessary antibacterial therapy).

Disease pattern of moderate CF course in patients was characterized by constancy of cough and reduction of indices of respiratory function by 30 – 40% compared to normal range, pathological liver and pancreas gland changes according to biochemical indicators and ultrasound examination data, presence of blue pus bacillus insolitary sputum cultures (in 3 patients). In 4 patients paranasal sinuses lesion was observed. The patients with moderate CF needed permanent pharmaceutical treatment in order to prevent probable complications of the disease.

All patients with severe CF had an extensive disease pattern with constant productive cough, reduced body-weight index by an average up to 14,5 kg/m^2 (normal range – from 18,5 to 24,9 kg/m^2), frequent exacerbation of chronic bronchitis. In most cases (5 patients) cirrhotic changes of the liver were observed, in 4 patients – diabetes mellitus. In addition, in 5 patients blue pus bacillus in mucus was constantly being inoculated. In the cases of disease exacerbation all the patients had reduced respiratory function by more than 50%. Intervals between exacerbations, which required intravenous administration of antibiotics, were no shorter than 4 months. Severe complications of CF (destruction of lung tissue and pneumothorax) were detected in 3 patients. All patients had long-lasting (from early childhood) medical history of respiratory diseases – chronic bronchitis, pneumonia, paranasal sinuses lesions.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Незважаючи на те, що діагноз COVID-19 у хворих на МВ можна було запідозрити за клінічними симптомами пневмонії (підсилення кашлю, слабкість, біль у м'язах, підвищення температури тіла та задишка), даними щодо контакту з інфікованим пацієнтом, променева діагностика відіграла важливу роль як в оцінці виразності захворювання, так і при подальшому спостереженні. В нашому дослідженні цифрова рентгенографія виконувалась в середньому через 6 днів (4–8 днів) після появи перших симптомів пневмонії. При оцінці змін легеневої тканини враховували можливе поєднання вірусного ураження легень та існуючого хронічного захворювання зі змінами в легеневій тканині.

При рентгенографії у хворих спостерігались неспецифічні зміни в легенях, що, в основному, були зумовлені характером вторинного запального процесу при МВ. У 100% пацієнтів визначались посилення і деформація легеневого рисунка, його тяжистий характер внаслідок переважання перибронхіальних змін; сітчастість при залученні в процес періацинарних і перилобулярних елементів сполучної тканини (рис. 1); у 5 хворих з тяжким пребігом МВ – ознаки гіперповітряності легень (нерівномірність вентиляції, ділян-

RESULTS AND DISCUSSION

Regardless of the fact that diagnosis of COVID-19 in CF patients could be suspected by clinical symptoms of pneumonia (cough intensification, weakness, muscle pain, increase in body temperature and short breath), and data on contacting with infected patient, X-ray examination played an important role in assessing severity of the disease, as well as observing it further. In our research diagnostic imaging was performed on average in 6 days (4 – 8 days) after the onset of first pneumonia symptoms. When assessing the changes of lung tissue, probable combination of virus lung lesion and existing chronic disease with lung tissue changes were taken into account.

During X-ray examination, non-specific changes in lungs, which had been mainly conditioned by the nature of secondary inflammatory process in CF, were observed. Amplification and deformation of lung pattern andits cord-like character were determined due to predominance of peribronchial changes in 100% of patients; reticulation in the cases of involvement of periacinar and perilobular elements of connective tissue into the process (Fig. 1); in 5 patients with severe CF course – signs of lung hyperaeration (inequality of ventilation, swelling areas, low-set diaphragm, flattening of its cupulas,

ки здуття, низьке стояння діафрагми, сплощення її куполів, вибухання груднини вперед, розширення ретростернального і ретрокардіального просторів, кіфоз грудного відділу хребта, формування «легеневого серця»; у 4 хворих – розширення коренів легень за рахунок гіперплазії бронхопульмональних лімфатичних вузлів (рис. 2, 3).

bulging of the breast bone to the front, expansion of retrosternal and retrocardial spaces, kyphosis of thoracic spine, formation of «pulmonary heart»; in 4 patients – extension of the lung roots due to hyperplasia of bronchopulmonary lymph nodes (Fig. 2, 3).

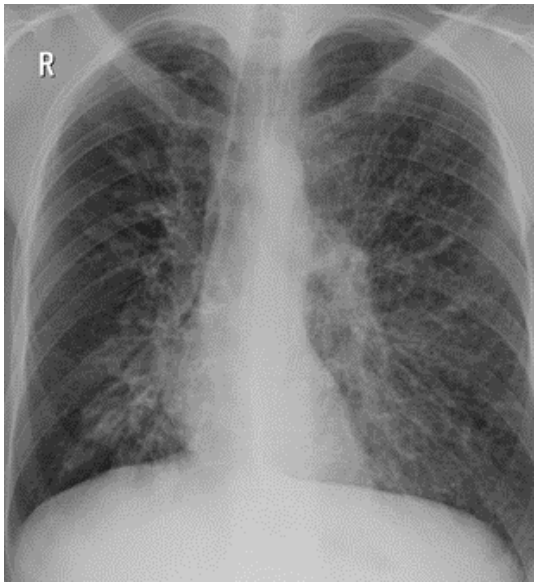


Рис. 1. Рентгенограма органів грудної порожнини хворого С., 23 років.
Муковісцидоз, легенева форма, перебіг середньої тяжкості. Верифікована інфекція COVID-19. Визначається опущення куполів діафрагми, підсилення і деформація легеневого рисунка, перибронхіальна інфільтрація; в нижніх відділах, більше зліва – множинні субсегментарні фокуси запальної інфільтрації. Розширення коренів легень
Fig. 1. X-ray image of thoracic organs of patient S., 23 years old.
Pulmonary cystic fibrosis of moderate degree. Verified COVID-19 infection. Lowering of diaphragm cupulas, amplification and deformation of lung pattern, peribronchial infiltration can be determined; in lower areas, mainly in the left side – numerous subsegmental foci of inflammatory infiltration and extension of the lung roots can be detected



Рис. 2. Рентгенограма органів грудної порожнини хворого С., 26 років.
Муковісцидоз, легенева форма, тяжкий перебіг, верифікована інфекція COVID-19. Визначається білатеральне дифузне посилення і коміркова деформація легеневого рисунка та інфільтрація легеневої тканини середньої інтенсивності, без чітких контурів у наддіафрагмальних відділах, більше справа, на тлі якої визначається симптом «повітряної бронхографії» циліндрична форма грудної клітки, опущення куполів діафрагми. Множинні плевро-діафрагмальні спайки
Fig. 2. X-ray image of thoracic organs of patient S., 26 years old.
Pulmonary cystic fibrosis of severe degree. Verified COVID-19 infection. Bilateral diffuse amplification and cellular deformation of the lung pattern and infiltration of the lung tissue of moderate intensity without clear contours in supradiaphragmatic areas, mainly in the right side, in the setting of which symptom of «air bronchography» is determined, cylindrical form of the chest, lowering of diaphragm cupulas and numerous pleuro-diaphragmal spikes can be detected



Рис. 3. Рентгенограма органів грудної порожнини хворого Ш., 19 років.
Муковісцидоз, легенева форма, тяжкий перебіг, верифікована інфекція COVID-19. Рентгенограма виконана в умовах реанімаційного відділення у вимушеному положенні хворого на пересувному рентгенологічному апараті. Візуалізуються множинні білатеральні ділянки альвеолярної інфільтрації, середньої та високої інтенсивності, що мають зливний характер
Fig. 3. X-ray image of thoracic organs of patient Sh., 19 years old.
Pulmonary cystic fibrosis of severe degree. Verified COVID-19 infection. X-ray image was taken in emergency department in a forced patient's position on a mobile X-ray apparatus. Numerous bilateral areas of alveolar infiltration of moderate and high intensity which have a confluent character can be visualized

За скіалогічними характеристиками легеневу форму МВ відносять до групи дисемінованих та інтерстиціальних захворювань легень [4, 5]. У більшості хворих (4 – з перебігом середньої тяжкості, 5 – з тяжким перебігом МВ) візуалізувались множинні вогнищеві тіні, переважно в центральних відділах легень. Білатеральні ділянки ущільнення легеневої тканини з нечіткими та нерівними контурами, низької та середньої інтенсивності (на тлі яких простежувались судини, або просвіти бронхів – симптом «повітряної бронхографії») виявлялись у 3 хворих при середньотяжкому перебігу МВ. При цьому зміни переважно локалізувались у периферичних відділах легеневих полів (субплевральні та базальні відділи легень) (рис. 1, 2). У всіх хворих з тяжким перебігом МВ визначались множинні двобічні ділянки альвеолярної інфільтрації, середньої та високої інтенсивності, що були обернені широкою основою до костальної плеври або мали зливний характер (рис. 3).

Таким чином, в нашому дослідженні рентгенологічні ознаки пневмонії визначалися в усіх хворих з МВ, інфікованих коронавірусом. У більшості з них (10 хворих) рентгенологічні зміни характеризувались двобічним ураженням інтерстиціальної тканини легень. Слід зазначити, що бактеріальні пневмонії за результатами променевих досліджень у цілому відрізняються від аналогічних проявів вірусних пневмоній [19]. Інфільтрація легеневої тканини при бактеріальних пневмоніях найчастіше спостерігається в межах частки легені або сегмента [4, 5, 20], може супроводжуватись абсцедуванням. Така рентгенологічна картина спостерігалась у одного хворого з тяжким перебігом МВ, супроводжувалась ускладненнями у вигляді деструкції легеневої тканини та емпіеми плеври і характеризувалась швидкою негативною динамікою (рис. 4).

Отже, основними рентгенографічними симптомами у спостережуваних нами хворих на МВ з підтвердженим діагнозом коронавірусної інфекції була різного

Pulmonary CF falls into the group of disseminated and interstitial lung diseases by skialogical characteristics [4, 5]. In most patients (4 – with the course of moderate degree, 5 – with severe CF) numerous focal shadows, predominantly in central lung areas, were visualized. Bilateral areas of lung tissue consolidation with unclear and unsmooth contours of mild and moderate intensity (in the setting of which the vessels or bronchus lumens were observed – symptom of «air bronchography») were determined in 3 patients with moderate course of CF. Concurrently, the changes were mainly localized in peripheral areas of the lung fields (subpleural and basal lung areas) (Fig. 1, 2). In all patients with severe CF numerous bilateral areas of alveolar infiltration of moderate and high intensity, which were turned in such way that the broad base was facing costal pleuraor had confluent character, were determined (Fig. 3).

Thus, in our research roentgen signs of pneumonia were determined in all CF patients which had been infected with coronavirus. In most of them (10 patients) radiologic changes were characterized by bilateral lesion of interstitial lung tissue. It should be stated that bacterial pneumonias generally differ from similar manifestations of virus pneumonias based on the results of X-ray examinations [19]. Infiltration of lung tissue in bacterial pneumonias is typically observed within the boundaries of lung segment [4, 5, 20], can be accompanied by abscess formation. Such X-ray pattern was observed in one patient with severe CF and was accompanied by complications in the form of lung tissue destruction and pleural empyema, and was characterized by rapid negative time course (Fig. 4).

Consequently, the main X-ray symptoms in observed CF patients with confirmed diagnosis of coronavirus infection were pneumonic infiltration of various degrees in the setting of diffuse changes of the lung pattern and lung emphysema signs. Frequency of detecting roentgen

ступеня пневмонічна інфільтрація на тлі дифузних змін легеневого рисунка і ознак емфіземи легень. Частота виявлення рентгенологічних ознак змін органів грудної порожнини наведена в таблиці 1.

signs of changes in thoracic organs can be found in Table 1.



Рис. 4. Рентгенограма органів грудної порожнини хворого З., 25 років.
Муковісцидоз, змішана форма, тяжкий перебіг. Хронічна синьогнійна інфекція. Гнійний ендобронхіт. Верифікована інфекція COVID-19. На тлі дифузного підсилення і деформації легеневого рисунка з обох боків визначається потовщення і ущільнення стінок бронхів, з обох боків – перибронхіальна інфільтрація вогнищевого і вогнищево-зливного характеру, розширення і втрата структури коренів легень. Зліва в верхній частці – ділянки здуття легеневої тканини, в периферичних відділах – затемнення високої інтенсивності з чіткими контурами за рахунок накопичення гною в порожнині плеври
Fig. 4. X-ray image of thoracic organs of patient Z., 25 years old.
Mixed cystic fibrosis of severe degree. Chronic pseudomonas infection. Purulent endobronchitis. Verified COVID-19 infection. In the setting of diffuse amplification and deformation of the lung pattern from both sides thickening and induration of bronchial walls, peribronchial infiltration of focal and focal confluent character from both sides, extension and loss of structure of the lung roots can be determined. In the left upper area – the areas of lung tissue swelling, in peripheral areas – shadow of high intensity with clear contours due to purulence accumulation in the pleural cavity

Таблиця 1. Рентгенографічні ознаки ураження легень при COVID-19 у хворих на МВ в залежності від тяжкості перебігу захворювання
Table 1. Roentgen signs of lunglesion in COVID-19 infected patients with CF depending on the severity of the disease

Рентгенологічні ознаки Roentgen signs	Перебіг МВ / CF course	
	Середньої тяжкості Moderate severity n = 5	Тяжкий Severe n = 6
Деформація грудної клітки / Chest deformation	5	6
Посилення і деформація легеневого рисунка Amplification and deformation of the lung pattern	5	6
Вогнищеві тіні / Focal shadows	4	5
Ділянки зниження прозорості легеневої тканини низької та середньої інтенсивності, з нечіткими нерівними контурами Areas of reduction of lung tissue transparency of low and moderate intensity with unclear and unsmooth contours	3	1
Альвеолярна інфільтрація / Alveolar infiltration	2	6
Ознаки вираженої емфіземи / Signs of severe emphysema	3	5
Значне розширення коренів легень з частковою втратою структури Significant extension of the lung roots with partial loss of structure	1	3
«Легеневе серце» / «Pulmonary heart»	1	5
Ателектази / Atelectases	0	2
Деструкція легеневої тканини / Destruction of lung tissue	0	1
Гідроторакс / Hydrothorax	0	1
Пневмоторакс / Pneumothorax	0	1

У нашому дослідженні МСКТ виконувалась хворим на МВ вже при підтвердженому діагнозі COVID-19 з метою визначення характеру, структури, поширеності та ступеня патологічних змін легень. У всіх хворих спостерігалось різного ступеня тотальне системне ураження

In our research MSCT was performed in CF patients with already confirmed COVID-19 diagnosis for the purpose of determining character, structure, spread, and degree of pathological lung changes. In all patients total systemic lesion of bronchial tree of different degree was observed:

бронхіального дерева: прояви деформуючого бронхіту (у 11 хворих) – ущільнення і нерівномірне потовщення стінок великих бронхів (симптом «трамвайної колії»), розширення їх просвіту при порівнянні з прилеглою артерією (симптом «персня»); радіологічний симптом «дерева в бруньках», що відповідає ураженню термінальних відділів бронхіального дерева; бронхоектази (у 9 хворих) – наявність вираженої (не менше, ніж вдвічі від вихідних розмірів) нерівномірної дилатації бронхів всіх порядків, заповнення їх секретом низької або високої денситометричної щільності з утворенням мукоїдних пробок або з наявністю рівня рідини. У більшості (8 хворих) бронхоектазія мала двобічний характер, але переважно уражувалася верхня частка справа (рис. 5).

У таблиці 2 представлені МСКТ-ознаки ураження легень та частота їх виявлення і залежності від перебігу МВ.

manifestations of bronchitis deformans (in 11 patients) – induration and uneven thickening of big bronchial walls (tram-track sign), expansion of their lumen in comparison with adjacent arteria («ring» symptom); X-ray tree-in-bud sign, in other words, lesion of terminal areas of bronchial tree; bronchiectases (in 9 patients) – the presence of severe (no less than twice the original size) uneven dilation of bronchi of all orders, filling them with secretion of low or high densitometric solidity with the formation of mucoid plugs or with the presence of fluid level. In the majority (8 patients) bronchiectasis was of bilateral character but mainly upper right part was damaged (Fig. 5).

In Table 2 MSCT signs of lung lesion and frequency of their detection depending on CF course are presented.



Рис. 5. Комп'ютерна томограма грудної порожнини хворого Х., 18 років.
Муковісцидоз, легенева форма, тяжкий перебіг. Верифікована інфекція COVID-19.
На аксіальному зрізі визначаються кільцеподібні структури з нерівномірно потовщеними стінками, обумовлені бронхоектазами, поперечний переріз броха – симптом «персня», симптом «дерева в бруньках», плевролегеневий фіброз.
Дифузні ущільнення легеневої тканини за типом «матового скла» різної форми та протяжності з консолідацією
Fig. 5. Computed tomography scan of chest cavity of patient Kh., 18 years old.
Pulmonary cystic fibrosis of severe degree. Verified COVID-19 infection. In axial section ring-shaped structures with unevenly thickened walls, which were caused by bronchiectases, can be determined, cross section of the bronchus – «ring» symptom, tree-in-bud sign, pleuropulmonary fibrosis. Diffuse induration of lung tissue in the form of ground-glass opacity of different form and extension with consolidation

Таблиця 2. КТ-ознаки ураження легень при COVID-19 у хворих на МВ в залежності від тяжкості перебігу захворювання
Table 2. CT signs of lunglesion in COVID-19 infected patients with CF depending on the severity of the disease

КТ ознаки / CT signs	Перебіг МВ / CF course	
	Середньої тяжкості Of moderate severity	Тяжкий Severe
Прояви деформуючого бронхіту, симптом «дерева в бруньках» Manifestation sofbronchitis deformans, tree-in-bud sign	5	6
Бронхоектази / Bronchiectases	3	6
Інфільтрація легеневої тканини / Infiltration of lung tissue	4	6
Легенева гіпертензія / Lung hypertension	0	5
Поширена нерівномірність вентиляції / Expandedinequality of ventilation	5	6
Емфізема / Emphysema	3	5
Деструкція легеневої тканини / Destruction of lung tissue	0	1
Пневмоторакс / Pneumothorax	0	1
Ущільнення легеневої тканини за типом «матового скла» Induration of lung tissue in the form of ground-glass opacity	5	6
Ділянки «матового скла» з ретикулярними змінами – симптом «бруківки» Area sofground glass with reticular changes – paving stone sign	3	2
Ділянки консолідації легеневої тканини / Areas of consolidation of the lung tissue	2	4
Збільшення діаметра судин в ущільненій легеневій тканині Increase in diameter of the vessels in indurated lung tissue	–	5

Крім ураження бронхіального дерева, МСКТ дозволила виявити ознаки залучення в патологічний процес інших легеневих структур. У 100% хворих ураження супроводжувалось виникненням ділянок ущільнення за типом «матового скла», у більшості (3 хворих) з перебігом середньої тяжкості воно поєднувалося з ретикулярною смугастістю за рахунок внутрішньочасточкового інтерстицію (симптом «бруківки» (paving stone sign), у пацієнтів з тяжким перебігом МВ частіше (4 хворих) супроводжувалось ущільненнями у вигляді консолідацій. Ізольована консолідація без «матового скла» не зустрічалася. Вказані зміни (у 6 хворих) локалізувались як субплеврально, так і в центральних відділах, у решти – переважно субплеврально. В усіх хворих зміни за типом «матового скла» і консолідації в легенях були з обох боків, у 4 хворих з тяжким перебігом МВ і у 3 – з перебігом середньої тяжкості займали всі легеневі поля, в інших випадках переважали в нижніх легеневих полях (дорсальні відділи) (рис. 5, 6). Вказані зміни носять інтерстиціальний характер і, вірогідно, відповідають вірусній етіології процесу з можливим подальшим формуванням морфологічної картини дифузного альвеолярного пошкодження [20, 21]. Інфільтрація легеневої тканини (перибронховаскулярні інфільтрати, ділянки альвеолярної інфільтрації легеневої тканини різної протяжності) визначалась при МСКТ у всіх хворих з тяжким перебігом МВ, і у більшості (4 хворих) з перебігом середньої тяжкості. У всіх хворих інфільтративні зміни були з обох боків, у 4 хворих з тяжким перебігом МВ і у 3 – з перебігом середньої тяжкості займали всі легеневі поля, в інших випадках переважали в нижніх легеневих полях (дорсальні відділи).

Besides bronchial tree lesion, MSCT allowed signs of involvement of other lung structures into the pathological process to be detected. In 100% of the patients lesion was accompanied by the formation of induration areas in the form of ground-glass opacity, in the majority (3 patients) with moderate degree of severity it combined with reticular barring due to internal fractional interstitium (paving stone sign), in patients with severe CF (4 patients) it was more often accompanied by indurations in the form of consolidation. Isolated consolidation without ground glass wasn't detected. The stated changes (in 6 patients) were localized subpleurally and also in central areas, in the rest of the patients – mainly subpleurally. In all patients the changes in the form of ground-glass opacity and consolidation in the lungs were bilateral, in 4 patients with severe CF and in 3 – with the course of moderate severity they occupied all pulmonary fields, in other cases they were mainly in lower lung fields (dorsal areas) (Fig. 5, 6). The mentioned changes are of interstitial character and they probably correspond with viral etiology of the process with possible further formation of morphological pattern of diffuse alveolar injury [20, 21]. Infiltration of lung tissue (peribronchovascular infiltrates, areas of alveolar infiltration of the lung tissue of different extension) was determined during MSCT in all patients with severe CF, and in the majority (4 patients) with moderate CF. Infiltrative changes were bilateral in all patients, in 4 patients with severe CF, and in 3 with moderate CF they occupied all pulmonary fields, in other cases they were mainly in lower lung fields (dorsal areas).



Рис. 6. Комп'ютерна томограма грудної порожнини хворого Х., 18 років.
Муковісцидоз, легенева форма, тяжкий перебіг. Верифікована інфекція COVID-19. На аксіальному зрізі визначаються множинні бронхоектази, численні ущільнення за типом «матового скла» та консолідації переважно округлої форми, різної протяжності, переважно з перибронхіальним поширенням. Мультилобулярний двобічний характер ураження
Fig. 6. Computed tomography scan of chest cavity of patient Kh., 18 years old.
Pulmonary cystic fibrosis of severe degree. Verified COVID-19 infection. In axial section numerous bronchiectases and indurations in the form of ground-glass opacity and consolidation of mainly round shape of different extension, predominantly with peribronchial spread, can be determined. Multilobular bilateral character of lesion

Прояви легеневої гіпертензії – розширення стовбура легеневої артерії та її великих гілок, розширення бронхіальних артерій виявлені у 5 хворих з тяжким перебігом МВ. Також у всіх хворих визначалась поширена негомогенність вентиляції, що є ознакою порушення бронхіальної прохідності на рівні периферичних відділів бронхіального дерева. У більшості (5) пацієнтів з тяжким перебігом МВ виявлені ознаки бульозної емфіземи легенів (рис. 7). При цьому бульозні зміни, в основному, локалізувались субплеврально, що було прогностично несприятливою ознакою, як ймовірна причина розвитку в подальшому пневмотораксу.

Manifestations of lung hypertension – expansion of pulmonary trunk and its big branches, extension of bronchial arteries were detected in 5 patients with severe CF. Overall inhomogeneity of ventilation, which is a sign of airway obstruction at the level of peripheral areas of the bronchial tree, was determined in all patients. In the majority (5) of the patients with severe CF the signs of bullous lung emphysema were detected (Fig. 7). In particular, bullous changes were chiefly localized subpleurally which was a prognostically unfavorable feature as a possible reason of development of pneumothorax in the future.

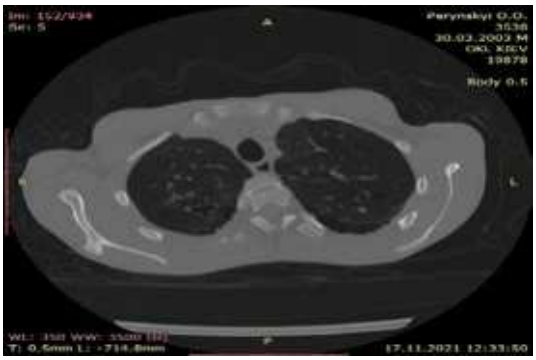


Рис. 7. Комп'ютерна томограма грудної порожнини хворого Х., 18 років.
Муковісцидоз, легенева форма, тяжкий перебіг. Верифікована інфекція COVID-19.
На аксіальному зрізі визначаються множинні бронхоектази, ознаки бульозної емфіземи
Fig. 7. Computed tomography scan of chest cavity of patient Kh., 18 years old.
Pulmonary cystic fibrosis of severe degree. Verified COVID-19 infection.
In axial section numerous bronchiectases and signs of bullous emphysema can be determined

Ступінь ураження легень поділяли на п'ять категорій згідно із загальноприйнятим підходом, заснованим на візуальній оцінці приблизного об'єму ущільненої легеневої тканини: КТ-0 – відсутні ознаки ураження легень; КТ-1 – уражено менше 25% об'єму легень; КТ-2 – уражено 25–50% об'єму легень; КТ-3 – уражено 50–75% об'єму легень; КТ-4 – уражено понад 75% об'єму легень. Оцінювалася наявність ознак: «матове скло», консолідація, ретикулярні зміни, симптом «бруківки».

У чотирьох пацієнтів з клінічними ознаками середньотяжкого перебігу МВ ступінь ураження легеневої паренхіми відповідав КТ-2 і КТ-3. У одного хворого із середньотяжким перебігом захворювання визначено легкий ступінь змін легень з наявністю зон ущільнення за типом «матового скла» із залученням паренхіми менше 25%.

При тяжкому перебігу захворювання у двох пацієнтів діагностували зони ущільнення за типом «матового скла» і ділянки консолідації із залученням паренхіми легень 50–75%, що відповідало КТ-3 – ступеню ураження. У чотирьох хворих з вираженими проявами дихальної недостатності встановлено залучення в патологічний процес більше 75% паренхіми легень (КТ-4), що супроводжувалось дифузним ущільненням легеневої тканини за типом «матового скла» і консолідації у поєднанні з ретикулярними змінами. У трьох хворих з тяжким перебігом захворювання з вираженими проявами дихальної недостатності динамічне спостереження за 48 год. визначило збільшення об'єму ураження на 50% в порівнянні з попереднім дослідженням.

Зміни у вигляді субплевральних смужок, ліній ущільнення/дископодібних ателектазів відзначені у 4 хворих з тяжким перебігом МВ і у 2 – з перебігом середньої тяжкості. Двобічний незначний плевральний випіт був виявлений у 2 хворих з тяжким перебігом МВ, у одного хворого з цієї групи виявлені ознаки емпієми плеври. Деструктивні зміни легеневої тканини і емпієма плеври також спостерігались у одного пацієнта з тяжким перебігом МВ і характеризувались швидкою негативною динамікою (рис. 8). В усіх хворих були збільшені до 15–16 мм (без зміни структури) паратрахеальні і біфуркаційні лімфовузли.

Таким чином, МСКТ дозволила виявити ознаки, які ми розцінюємо як відповідні пневмонії, спричиненої інфекцією COVID-19 – ущільнення легеневої тканини за типом «матового скла», наявність різної форми ділянок «матового скла» з ретикулярними змінами

The degree of lung lesion fell into 5 categories, according to conventional approach, based on visual assessment of approximate volume of thickened lung tissue: CT-0 – there are no signs of lung lesion; CT-1 – less than 25% of lung volume is damaged; CT-2 – 25–50% of lung volume is damaged; CT-3 – 50–75% of lung volume is damaged; CT-4 – more than 75% of lung volume is damaged. The presence of the following signs was also assessed: ground-glass, consolidation, reticular changes, paving stone sign.

In four patients with clinical signs of moderately severe course of CF the degree of lung parenchyma lesion complied with CT-2 and CT-3. In one patient with moderately severe course of the disease the mild degree of lung changes with the presence of areas of induration in the form of ground-glass with the involvement of less than 25% of parenchyma was determined.

In two patients with severe course of the disease the areas of induration in the form of ground-glass and consolidation areas with the involvement of 50–75% of lung parenchyma, which complied with CT-3 lesion degree, were diagnosed. In four patients with severe manifestations of respiratory distress the involvement of more than 75% of lung parenchyma (CT-4) was determined, and it was accompanied with diffuse induration of lung tissue in the form of ground-glass and consolidation combined with reticular changes. In three patients with severe course of the disease and severe manifestations of respiratory distress constant monitoring for 48 hours allowed an increase in volume of lesion by 50% compared to the previous examination to be determined.

Changes in the form of subpleuralbands, lines of induration/disciform atelectases were noticed in 4 patients with severe CF and in 2 – with moderate CF. Bilateral insignificant pleural effusion was detected in 2 patients with severe CF, in one patient of this group the signs of pleural empyema were detected. Destructive changes of lung tissue and pleural empyema were also observed in one patient with severe CF and were characterized by rapid negative time course (Fig. 8). Paratracheal and subcarinal lymph nodes were enhanced up to 15–16 mm (without structural change) in all patients.

Therefore, MSCT allowed us to detect signs which we consider to be the signs of pneumonia that was caused by COVID-19 infection – induration of lung tissue in the form of ground-glass opacity, presence of ground-glass areas of different shape with reticular changes (paving stone sign) and consolidation of lung tissue, bilateral



Рис. 8. Комп'ютерна томограма грудної порожнини хворого З., 25 років.
Муковісцидоз, змішана форма, тяжкий перебіг. Верифікована інфекція COVID-19. Типовий для муковісцидозу дорослих радіологічний образ даного захворювання: двобічна субтотальна бронхоектазія; стінки бронхів потовщені, щільні, виражена перибронхіальна інфільтрація; частина бронхів заповнені густим (за денситометричними параметрами), в'язким секретом (слизові пробки). Множинні ділянки консолідації, переважно субплевральної локалізації. Потовщення міжчасточкового інтерстицію на кшталт «бруківки» («crazy-paving» sign). Емпієма плеври ліворуч
Fig. 8. Computed tomography scan of chest cavity of patient Z., 25 years old.
Mixed cystic fibrosis of severe degree. Verified COVID-19 infection. Typical radiological form for CF in adults of this disease: bilateral subtotal bronchiectasis; bronchi walls are thickened, indurated, severe peribronchial infiltration can be determined part of the bronchi is filled with dense (by densitometric values), viscous secretion (mucous plugs). Numerous areas of consolidation, mainly of subpleural localization. Thickening of interlobular interstitium in the form of «crazy-paving» sign. Pleural empyema in the left side

(симптом «бруківки») та консолідацією легеневої тканини, білатеральна локалізація патологічних змін, переважно у базальних та субплевральних відділах. Нетипові для коронавірусної інфекції КТ ознаки були обумовлені основним захворюванням і включали: ділянки «матового скла» переважно центральної та парамедіастинальної локалізації, вогнищеву дисемінацію, бронхоектази, порожнинні утворення, випіт у плевральних порожнинах, лімфоаденопатію, симптом «дерева у бруньках», фіброзні зміни в легенях.

Отримані дані променевих методів неспецифічні і перелічені вище патерни можуть бути присутніми при різних захворюваннях вірусної та невірусної природи. В даний час ми, безумовно, не можемо оцінити у хворих на МВ достовірні показники інформативності рентгенографії у візуалізації змін у легенях, пов'язаних з проявами нової коронавірусної інфекції (COVID-19) на різних стадіях, але більшість наявних досліджень [5, 20, 22] вказує, що на ранніх стадіях класична рентгенографія легень має низьку чутливість. Низька чутливість рентгенографії легень на ранніх стадіях пояснюється тим, що первинними проявами COVID-19 є ділянки ущільнення за типом «матового скла» (рис. 5, 6), візуалізація яких здебільшого лежить поза межами рентгенографії. Незважаючи на це, можна виявити закономірності рентгенологічної картини при COVID-19: двобічні неоднорідні обмежені затінення з переважною локалізацією в субплевральних і нижніх відділах легень [20] без чітко визначуваного симптому повітряної бронхографії, а також ділянки згущення легеневого малюнка у базальних відділах легень, що підтверджують і наші власні спостереження (рис. 1). Слід також враховувати, що на рентгенограмах ураження, обумовлене COVID-19, може на початкових етапах маскуватись особливостями проявів променевої картини у пацієнтів з МВ. Надалі при прогресуванні процесу спостерігається збільшення затінення легеневих полів як за площею, так і за інтенсивністю, що

localization of pathological changes, predominantly in basal and subpleural areas. Untypical for coronavirus infection CT signs were conditioned by the main disease, and included: ground-glass areas, chiefly of central and paramediastinal localization, focal dissemination, bronchiectases, cavitary lesions, effusion in pleural cavities, lymphadenopathy, tree-in-bud sign, fibrotic changes in the lungs.

The obtained data of radiological methods are non-specific, and the abovementioned patterns can be present in the cases of different diseases of viral and non-viral nature. At the moment we surely can't estimate verifiable factors of informativeness of X-ray studies in CF patients when visualizing lung changes, which are connected with manifestations of the new coronavirus infection (COVID-19) at different stages, but most existing research [5, 20, 22] shows that at the early stages classical lung radiography has low sensibility. It can be explained by the fact that primary manifestations of COVID-19 are indurated areas in the form of ground-glass opacity (Fig. 5, 6), visualization of which mainly lies out of the boundaries of radiography. However, regularities of X-ray pattern in COVID-19 can be detected: bilateral nonhomogeneous limited shadows with predominant localization in subpleural and lower lung areas [20] without clearly determined symptom of air bronchography, and also the areas of lung pattern thickening in basal lung segments which are confirmed by our own observations (Fig. 1). It should be also noted that on the X-ray image the lesion, which was conditioned by COVID-19, can be disguised by the features of the X-ray pattern manifestations at the early stages in CF patients. With further advancement of the process the enlargement of the shadows in the lung fields in both size and intensity is observed, and it is visualized well in classical radiography examinations in anterior and lateral projection, and gives primary information about localization and volume of inflammatory changes in the lung.

добре візуалізується при класичних рентгенологічних дослідженнях в передній та бічній проекціях і дає первинну інформацію про локалізацію та обсяг запальних змін у легенях.

Провідними діагностичними КТ-ознаками були симптоми деформуючого бронхіту, які зустрічались у всіх пацієнтів з МВ незалежно від ступеня тяжкості. Основними патернами ураження легеневої тканини у пацієнтів із МВ, інфікованих коронавірусом, були ознаки підвищення щільнісних характеристик паренхіми легень, викликані витісненням повітря з альвеол та заповненням їх іншим субстратом: «матове скло», ретикулярні зміни, консолідація, осередки інфільтрації різного розміру. Поєднання ознак і ступінь їхньої виразності відрізнялись у різні терміни розвитку захворювання і залежали від ступеня тяжкості основного захворювання. У міру розвитку коронавірусної інфекції променева картина змінюється, набуваючи риси пневмонії, що організується (ділянки консолідації широкою основою, звернені до костальної плеври, лінійні ділянки пневмофіброзу) (рис. 5, 8).

Необхідно також відзначити, що при КТ (на відміну від рентгенографії) у всіх пацієнтів з тяжким перебігом МВ визначались двобічні бронхоектази з переважною локалізацією у верхніх частках легень. У більшості (8 хворих) спостерігалось зниження щільності легеневої тканини і формування повітровмісних порожнин, що є типовою ознакою МВ і не характерно для ураження легень при коронавірусній інфекції.

Таким чином, МСКТ, у порівнянні з рентгенографією, у хворих на МВ виявляє тонкі структурні зміни легеневої тканини і бронхіального дерева (наявність зон зниженої щільності легеневої тканини; розширення і деформацію сегментарних і субсегментарних бронхів; потовщення стінок бронхів; наявність ділянок «мозаїчної» щільності легеневої тканини; виявлення бронхоектазів). Все це демонструє КТ як більш чутливий індикатор ураження легень, дозволяє діагностувати легкі і атипові форми МВ у дорослих, правильно визначати стадію і активність основного патологічного процесу, а також відкриває можливість на ранніх стадіях виявляти у цих хворих прояви коронавірусної пневмонії, оцінювати ефективність лікування. Оцінка змін у легенях та виявлених патернів дозволяє з різним ступенем упевненості припустити, чи викликані вони коронавірусною інфекцією, чи мають іншу етіологію. Однак, в основі залишається клінічна ймовірність, і лікар-рентгенолог повинен мати уявлення про особливості перебігу захворювання та зберігати епідемічну настороженість у кожному конкретному випадку.

Таким чином, проведені нами дослідження підтверджують основні тренди, що стосуються клінічних особливостей перебігу коронавірусної інфекції у хворих на МВ, які позначили автори з європейських країн і США. Отримані результати дозволили визначити основні аспекти променевої діагностики та особливості патологічних змін легень при COVID-19 у дорослих пацієнтів, хворих на МВ.

The leading diagnostical CT signs were the symptoms of bronchitis deformans, which were detected in all CF patients regardless of the degree of severity. The main lesion patterns of lung tissue in CF patients infected with coronavirus, were the features of increased indurated characteristics of pulmonary parenchyma, which were caused by releasing air from alveoli and filling them with other substrate: ground-glass, reticular changes, consolidation, infiltration foci of different size. Combination of signs and degree of their severity differed during various periods of disease development and depended on degree of severity of the main disease. As coronavirus infection was developing, the X-ray pattern was also changing by obtaining the signs of organizing pneumonia (consolidation areas which were turned in such way that the broad base was facing costal pleura, linear areas of pneumofibrosis) (Fig. 5, 8).

It should also be mentioned that during CT (in contrast with X-ray examination) in all patients with severe CF bilateral bronchiectases with predominant localization in upper lung areas were localized. In the majority (8 patients) the reduction of lung tissue thickness and the formation of air-containing cavities was observed. This is a typical sign of CF and is not characteristic of lung lesion in coronavirus infection.

Thus, MSCT, unlike radiography, detects subtle structural changes of lung tissue and bronchial tree (the presence of the zones of lowered density of lung tissue; expansion and deformation of segmental and subsegmental bronchi; thickening of bronchial walls; the presence of the areas of mosaic density of lung tissue; detection of bronchiectases). All of these things demonstrate that CT is a more sensible indicator of lung lesion, and it allows mild and atypical forms of CF in adults to be diagnosed, the stage and activity of the main pathological process to be correctly determined, and also makes it possible to detect the features of coronavirus pneumonia at early stages in these patients and assess the efficacy of the treatment. Estimating the lung changes and detected patterns allows with different degree of confidence to assume whether they are caused by coronavirus infection or have other etiology. Nevertheless, clinical probability remains at the core, and radiologist must be aware of the peculiarities of disease course and maintain epidemic precaution in each specific case.

All in all, the research which we performed, confirm the main trends which concern clinical features of coronavirus infection course in patients with CF that were pointed out by the authors from European countries and the USA. The obtained results allowed the main aspects of X-ray diagnostics and the features of pathological lung changes in COVID-19 infected adult patients with CF to be determined.

ВИСНОВКИ

Рентгенографія органів грудної порожнини є необхідним етапом у попередній діагностиці ураження легень при COVID-19 у дорослих пацієнтів, хворих на МВ, або при виникненні невідкладних станів. Рентгенографія дозволяє в короткі терміни і при малих витратах

CONCLUSIONS

Chest radiography is a necessary stage in preliminary diagnostic of lung lesion in COVID-19 infected adult patients with CF or in the cases of medical emergencies. Radiography allows within a short period of time and with small expenses confidently the patients, who have

впевнено відокремлювати пацієнтів, патологічні зміни яких при візуалізації відповідають проявам вірусної пневмонії. На рентгенограмах ураження, обумовлене COVID-19, у пацієнтів з МВ може на початкових етапах маскуватись особливостями проявів основного захворювання. У зв'язку з цим будь-які рентгенологічні прояви запальних змін легень у хворих на МВ повинні в епідемічний період розглядатися як підозрілі щодо COVID-19 та вимагати проведення ПЛР і КТ.

КТ виявилася потужним інструментом диференціальної діагностики, дозволяючи розділяти хворих з типовими ознаками коронавірусного ураження та інших змін у легенях, характерних для МВ. Ознаками, які ми розцінюємо як відповідні пневмонії, спричиненої інфекцією COVID-19, виявились ущільнення легеневої тканини за типом «матового скла», наявність різної форми ділянок «матового скла» з ретикулярними змінами та консолідацією легеневої тканини, білатеральна локалізація патологічних змін, переважно у базальних та субплевральних відділах. КТ в динаміці захворювання своєчасно виявляє невідкладні ускладнення з боку легень при COVID-19 у хворих на МВ.

pathological changes that correspond with viral pneumonia signs when being visualized, to be distinguished. On X-ray images the lesion caused by COVID-19 in patients with CF can be disguised by the features of the main disease manifestations. Therefore, any X-ray evidence of inflammatory lung changes in CF patients during the epidemic period must be regarded as COVID-19 suspected, and polymerase chain reaction and computed tomography must be performed.

CT turned out to be a powerful tool for differential diagnostics, allowing patients with typical signs of coronavirus infection and other changes in lungs which are typical for CF, to be distinguished. The signs which we consider to be the signs of pneumonia that was caused by COVID-19 infection turned out to be: induration of lung tissue in the form of ground-glass opacity, presence of ground-glass areas of different shape with reticular changes and consolidation of lung tissue, bilateral localization of pathological changes, predominantly in basal and subpleural areas. CT in the time course of the disease timely detects urgent complications in the lungs in COVID-19 infected patients with CF.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Bonanad C. et al. The effect of age on mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis with 611,583 subjects. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2020. Vol. 21(7). P. 915–918. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.05.045
2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Муковісцидоз». 2016. С. 7–10. URL: http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html
3. Bell S.C., Mall M.A., Gutierrez H. et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2020. Vol. 8. P. 65–124.
4. Морозова Н.Л., Ткаченко М.М., Романенко Г.О. Можливості рентгенологічної діагностики ураження легень у дорослих пацієнтів, хворих на муковісцидоз. *Medical Science of Ukraine.* 2019. Vol. 15, № 1–2. С. 51–59. URL: https://msu-journal.com/index.php/journal/issue/view/10/1-2%2C2019-pdf
5. Stuart J. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016. P. 2519–2531. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00576-6
6. Miller A., Comellas A., Hornick D., Stoltz D., Cavanaugh J., Gerke A. et al. Cystic fibrosis carriers are at increased risk for a wide range of cystic fibrosis-related conditions. *Journal of immunology.* 2020. Vol. 117(3). P. 1621–1627. DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.1914912117
7. Colombo C., Battezzati P. M., Lucidi V. et al. Influenza A/H1N1 in patients with cystic fibrosis in Italy: a multicentre cohort study. *Thorax*. 2011. Vol. 66. P. 260–261.
8. Polgreen P., Brown G., Hornick D., Ferhaan A., London B., Stoltz D. et al. CFTR heterozygotes are at increased risk of respiratory infections: A population-based study Open Forum Infect Dis. 2018. Vol. 5(11). P. 1–7. DOI: https://doi.org/10.1093/ofid/ofy219
9. Cao Y., Hiyoshi A., Montgomery S. COVID-19 case-fatality rate and demographic and socioeconomic influencers: Worldwide spatial regression analysis based on country-level data BMJ Open. 2020. Vol. 10(11). 43560 p. DOI: https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-043560
10. Gaudart J., Landier J., Huiart L., Legendre E., Lehot L., Bendiane M. K. et al. Factors associated with the spatial heterogeneity of the first wave of COVID-19 in France: a nationwide geo-epidemiological study. *Lancet Public Heal.* 2021. Vol. 6(4). P. e222–e231. DOI: https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00006-2
11. Chiara G., Renieri A., Strandvik B. Geographical distribution of cystic fibrosis carriers as population genetic determinant of COVID-19 spread and fatality in 37 countries. *Journal of Infection.* 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.06.006
12. Baldassarri M., Fava F., Fallerini C., Daga S., Benetti E., Zguro K. et al. Severe COVID-19 in Hospitalized Carriers of Single CFTR Pathogenic Variants. *Journal of personalized medicine*. 2021. Vol. 11(6). 558 p. DOI: https://doi.org/10.3390/jpm11060558
13. Mc Gonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmunity reviews*. 2020. Vol. 9. 102537 p.
14. Peckham D., McDermott M. F., Savic S. et al. COVID-19 meets Cystic Fibrosis: for better or worse? *Genes and immunity*. 2020. Vol. 21. P. 260–262. DOI: https://doi.org/10.1038/s41435-020-0103-y

REFERENCES

1. Bonanad C et al. The effect of age on mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis with 611,583 subjects. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2020;21(7):915–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.05.045
2. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Mucoviscidosis». 2016;7–10. (In Ukrainian). URL: http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html
3. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2020;8:65–124. (In English).
4. Morozova NL, Tkachenko MM, Romanenko GO. Possibilities of X-ray diagnosis of lung damage in adult patients with cystic fibrosis. *Medical Science of Ukraine*. 2019;15(1–2):51–9. (In Ukrainian). URL: https://msu-journal.com/index.php/journal/issue/view/10/1-2%2C2019-pdf
5. Stuart J. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;2519–31. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00576-6
6. Miller A, Comellas A, Hornick D, Stoltz D, Cavanaugh J, Gerke A et al. Cystic fibrosis carriers are at increased risk for a wide range of cystic fibrosis-related conditions. *Journal of immunology*. 2020;117(3):1621–7. (In English). DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.1914912117
7. Colombo C, Battezzati PM, Lucidi V et al. Influenza A/H1N1 in patients with cystic fibrosis in Italy: a multicentre cohort study. *Thorax*. 2011;66:260–1. (In English).
8. Polgreen P, Brown G, Hornick D, Ferhaan A, London B, Stoltz D et al. CFTR heterozygotes are at increased risk of respiratory infections: A population-based study Open Forum Infect Dis. 2018;5(11):1–7. (In English). DOI: https://doi.org/10.1093/ofid/ofy219
9. Cao Y, Hiyoshi A, Montgomery S. COVID-19 case-fatality rate and demographic and socioeconomic influencers: Worldwide spatial regression analysis based on country-level data BMJ Open. 2020;10(11):43560. (In English). DOI: https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-043560
10. Gaudart J, Landier J, Huiart L, Legendre E, Lehot L, Bendiane MK et al. Factors associated with the spatial heterogeneity of the first wave of COVID-19 in France: a nationwide geo-epidemiological study. *Lancet Public Heal.* 2021;6(4):e222–31. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00006-2
11. Chiara G, Renieri A, Strandvik B. Geographical distribution of cystic fibrosis carriers as population genetic determinant of COVID-19 spread and fatality in 37 countries. *Journal of Infection*. 2022. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.06.006
12. Baldassarri M, Fava F, Fallerini C, Daga S, Benetti E, Zguro K et al. Severe COVID-19 in Hospitalized Carriers of Single CFTR Pathogenic Variants. *Journal of personalized medicine.* 2021;11(6):558. (In English). DOI: https://doi.org/10.3390/jpm11060558
13. Mc Gonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmunity reviews.* 2020;9:102537. (In English).
14. Peckham D, McDermott MF, Savic S et al. COVID-19 meets Cystic Fibrosis: for better or worse? *Genes and immunity*. 2020;21:260–2. (In English). DOI: https://doi.org/10.1038/s41435-020-0103-y
15. Cosgriff R, Ahern S, Bell SC, Brownlee K, Burgel PR, Byrnes C et al. A multinational report to characterise SARS-CoV-2 infection in people

15. Cosgriff R., Ahern S., Bell S.C., Brownlee K., Burgel P.R., Byrnes C. et al. A multinational report to characterise SARS-CoV-2 infection in people with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis*. 2020. P. 355–358. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.04.012
16. Hadi Y.B., Lakhani D.A., Naqvi S.F., Fatima N.U., Sarwari A.R. Outcomes of SARS-CoV-2 infection in patients with cystic fibrosis: A multicenter retrospective research network study. *Respiratory medicine*. 2021. Vol. 188. 106606 p. DOI: https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106606
17. Colombo C., Burgel P.R., Gartner S., van Koningsbruggen-Rietschel L., Naehrlich I., Sermet-Gaudelus K.W. Impact of COVID-19 on people with cystic fibrosis. *The Lancet. Respiratory medicine.* 2020. Vol. 8(5). P. E35–E36. DOI: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30177-6
18. Hannah M., Choi M., Parkins M., Fritzler M. Systematic review: cystic fibrosis in the SARS-CoV-2/COVID-19 pandemic BMC. *Pulmonary medicine.* 2021. Vol. 21(1). 173 p. DOI: https://doi.org/10.1186/s12890-021-01528-0
19. Koo H.J., Lim S., Choe J., Choi S.H., Sung H., Do K.H. Radiographic and CT Features of Viral Pneumonia. *Radiographics*. 2018. Vol. 8(3). P. 719–739. DOI: https://doi.org/10.1148/rg.2018170048. PMID: 29757717
20. Sharma M., Sharma A., Lochav S., Gangta V., Gulati Y.S., Kaur H., Kaul A. Spectrum of Typical and Atypical Pulmonary CT Imaging Findings of COVID-19 Infection: A Retrospective Study. *Cureus*. 2022. Vol. 14(3). :e23550 p. DOI: https://doi.org/10.7759/cureus.23550
21. Zhao X., Liu B., Yu Y., Wang X., Du Y., Gu J., Wu X. The characteristics and clinical value of chest CT images of novel coronavirus pneumonia. *Clinical radiology.* 2020. DOI: https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.03.002
22. Araujo-Filho J.A.B., Sawamura M.V.Y., Costa A.N., Cerri G.G., Nomura C.H. COVID-19 pneumonia: what is the role of imaging in diagnosis? *Jornal brasileiro de pneumologia*. 2020. Vol. 46(2). e20200114 p. DOI: https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200114

with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis*. 2020;355–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.04.012
16. Hadi YB, Lakhani DA, Naqvi SF, Fatima NU, Sarwari AR. Outcomes of SARS-CoV-2 infection in patients with cystic fibrosis: A multicenter retrospective research network study. *Respiratory medicine*. 2021;188:106606. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106606
17. Colombo C, Burgel PR, Gartner S, van Koningsbruggen-Rietschel L, Naehrlich I, Sermet-Gaudelus KW. Impact of COVID-19 on people with cystic fibrosis. *The Lancet. Respiratory medicine.* 2020;8(5):E35–6. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30177-6
18. Hannah M, Choi M, Parkins M, Fritzler M. Systematic review: cystic fibrosis in the SARS-CoV-2/COVID-19 pandemic BMC. *Pulmonary medicine.* 2021;21(1):173. (In English). DOI: https://doi.org/10.1186/s12890-021-01528-0
19. Koo HJ, Lim S, Choe J, Choi SH, Sung H, Do KH. Radiographic and CT Features of Viral Pneumonia. *Radiographics*. 2018;8(3):719–39. (In English). DOI: https://doi.org/10.1148/rg.2018170048. PMID: 29757717
20. Sharma M, Sharma A, Lochav S, Gangta V, Gulati YS, Kaur H, Kaul A. Spectrum of Typical and Atypical Pulmonary CT Imaging Findings of COVID-19 Infection: A Retrospective Study. *Cureus*. 2022;14(3)6:e23550. (In English). DOI: https://doi.org/10.7759/cureus.23550
21. Zhao X, Liu B, Yu Y, Wang X, Du Y, Gu J, Wu X. The characteristics and clinical value of chest CT images of novel coronavirus pneumonia. *Clinical radiology*. 2020. (In English). DOI: https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.03.002
22. Araujo-Filho JAB, Sawamura MVY, Costa AN, Cerri GG, Nomura CH. COVID-19 pneumonia: what is the role of imaging in diagnosis? *Jornal brasileiro de pneumologia*. 2020;46(2):e20200114. (In English). DOI: https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200114

Перспективи подальших досліджень / Prospects for further research

Надалі КТ може використовуватись з метою відстеження динаміки змін у легеневій тканині у хворих на МВ для своєчасної корекції тактики ведення. У зв'язку з високою чутливістю методу застосування КТ для діагностики патології органів дихання при МВ в умовах пандемії коронавірусу буде розширюватися, у тому числі в оцінці віддалених наслідків вірусного ушкодження легень.

CT can be used in the future for the purpose of observing the changes in the lung tissue of CF patients in course of disease for timely correction of patient surveillance. Due to high sensibility of CT method, its usage for diagnosing respiratory organs pathology in CF under the conditions of coronavirus pandemic will broaden, in particular for assessing late effects of virus lung damage.

Конфлікт інтересів / Conflict of interest

Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

The authors declare no conflict of interest which can be considered to be the one that may damage impartiality of the article.

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

Ткаченко Михайло Миколайович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри радіології та радіаційної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України; пр. Перемоги, буд. 34, м. Київ, Україна, 03057;
e-mail: mtkachenkodeprrm@gmail.com
моб.: +38 (068) 359-08-51
Внесок автора: *розробка концепції дослідження, узагальнення результатів.*

Морозова Наталія Львівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри радіології та радіаційної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України; пр. Перемоги, буд. 34, м. Київ, Україна, 03057;
e-mail: natalymorozova506@gmail.com
моб.: +38 (067) 589-99-93
Внесок автора: *обстеження хворих, обробка та аналіз отриманої інформації написання тексту статті.*

Tkachenko Mykhailo Mykolaiovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Radiology and Radiation Medicine of Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 34, Peremogy Ave., Kyiv, Ukraine, 03057;
e-mail: mtkachenkodeprrm@gmail.com
tel.: +38 (068) 359-08-51
Author's contribution: *developing the concept of research, summarizing the results.*

Morozova Nataliya Lvivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Radiology and Radiation Medicine of Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 34, Peremogy Ave., Kyiv, Ukraine, 03057;
e-mail: natalymorozova506@gmail.com
tel.: +38 (067) 589-99-93
Author's contribution: *examination of patients, processing and analyzing information, writing the text of the article.*

Танасічук-Гажиєва Наталія Володимирівна – доктор медичних наук, професор кафедри радіології та радіаційної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України; пр. Перемоги, буд. 34, м. Київ, Україна, 03057;
e-mail: tanasichuk.v.s@gmail.com
моб.: +38 (050) 563-54-20
Внесок автора: *підбір літературних джерел, написання тексту статті.*

Черкасова Любов Анатоліївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри радіології та радіаційної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України; пр. Перемоги, буд. 34, м. Київ, Україна, 03057;
e-mail: lovecherkasova@gmail.com
моб.: +38 (096) 459-92-35
Внесок автора: *підбір пацієнтів за темою роботи, розробка дизайну дослідження, підготовка статті до публікації.*

Tanasichuk-Gazhyeva Nataliya Volodymyrivna – Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Radiology and Radiation Medicine of Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 34, Peremogy Ave., Kyiv, Ukraine, 03057;
e-mail: tanasichuk.v.s@gmail.com
tel.: +38 (050) 563-54-20
Author's contribution: *selecting literature sources, writing the text of the article.*

Cherkasova Lubov Anatoliivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Radiology and Radiation Medicine of Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 34, Peremogy Ave., Kyiv, Ukraine, 03057;
e-mail: lovecherkasova@gmail.com
tel.: +38 (096) 459-92-35
Author's contribution: *selecting patients by the topic of the article, developing the design of the research, preparing the article for publication.*

Рукопис надійшов *Manuscript was received*	Отримано після рецензування *Received after review*	Прийнято до друку *Accepted for printing*	Опубліковано *Published*
26.05.2022	12.06.2022	15.06.2022	30.06.2022

Український радіологічний та онкологічний журнал. 2022. Т. 30. № 2. С. 25–40
Ukrainian journal of radiology and oncology. 2022;30(2):25–40

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

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.25-40
УДК: 616.831-006.484.04-089:615.849:616-073.756.8-073.8-006-001.8

Стереотаксична радіохірургія радіорезистентних гліобластом. Шляхи подолання радіорезистентності гіпоксичних пухлин

Грязов А.Б.[1], ORCID: 0000-0003-1785-6705, e-mail: grandoc61@gmail.com
Грязов А.А.[1], ORCID: 0000-0002-2210-1430, e-mail: precisemaningame@gmail.com
Гридіна Н.Я.[1], ORCID: 0000-0003-1137-8212, e-mail: gridinanina@ukr.net
Стулей В.А.[2], ORCID: 0000-0001-7552-7024, e-mail: stuley.volodymyr@lll.kpi.ua

[1]Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. академіка А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України», Київ, Україна
[2]Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» Міністерства освіти і науки України, Київ, Україна

Stereotactic radiosurgery of radioresistant glioblastomas. The ways of overcoming radioresistance of hypoxic tumors

Griazov A.B.[1], ORCID: 0000-0003-1785-6705, e-mail: grandoc61@gmail.com
Griazov A.A.[1], ORCID: 0000-0002-2210-1430, e-mail: precisemaningame@gmail.com
Grydina N.Ya.[1], ORCID: 0000-0003-1137-8212, e-mail: gridinanina@ukr.net
Stuley V.A.[2], ORCID: 0000-0001-7552-7024, e-mail: stuley.volodymyr@lll.kpi.ua

[1]State Organization «Romodanov Neurosurgery Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine
[2]National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute» of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Ключові слова:

гіпоксія, гліобластома, радіохірургія, радіосенсибілізація, магнітно-резонансна томографія.

Для кореспонденції:

Грязов Андрій Андрійович
Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. академіка А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України»;
вул. Майбороди, буд. 32, Київ, Україна;
e-mail: precisemaningame@gmail.com

© *Грязов А.Б., Грязов А.А., Гридіна Н.Я., Стулей В.А., 2022*

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Враховуючи високий ступінь резистентності гліобластоми до променевого лікування, а також низькі показники загальної виживаності хворих, необхідні нові покращені методики в лікуванні даної патології. Зокрема дослідження комплексного променевого лікування, поєднаного з радіосенсибілізаторами.
Мета роботи. Оцінити ефективність радіосенсибілізації гіпоксичних пухлин при радіохірургічному лікуванні гліобластом. Покращити безрецидивну та загальну виживаність хворих.
Матеріали та методи. Стереотаксична радіохірургія (СРХ) гліобластом проведена у 106 пацієнтів (середній вік 53 роки), 66 чоловіків (62,26%) та 40 жінок (37,73%). Середня доза становила 18 Гр при однофракційній СРХ та 32 Гр (7 Гр за фракцію) при СРХ в декілька фракцій. Середній об'єм пухлини становив 29 см^3.
Основну групу склали 66 пацієнтів, яким проводили СРХ з радіосенсибілізацією. 40 пацієнтів склали контрольну групу, яким проводили СРХ без радіосенсибілізації.
Результати та їх обговорення. Медіана загальної виживаності (МЗВ) становила 20 місяців у групі з радіосенсибілізацією, а у контрольній групі – 12 місяців. Безрецидивний період після радіохірургії у групі з радіосенсибілізацією протягом 10 місяців відмічено у 95,4%, проти 70,6% у контрольній.
МЗВ після СРХ була подібною між пацієнтами з пухлинами IDH дикого типу та пацієнтами з пухлинами з мутацією IDH (10,0 місяців проти 11,0 місяців відповідно), а також між пацієнтами з MGMT-метильованими пухлинами та пацієнтами з MGMT-неметильованими пухлинами (11,2 проти 10,2 місяця відповідно).
Серед всіх пролікованих пацієнтів у 20 (16,6%) спостерігалися побічні радіаційні явища після СРХ, а у 9 пацієнтів (7,5%) розвинувся променевий некроз у термін від 3 до 16 місяців після СРХ. У підгрупі з метронідазолом у 6,6% хворих спостерігалися ознаки помірної токсичності у вигляді прояву нудоти. У підгрупі з німоразолом ознак токсичності не визначалося.
Висновки. Радіосенсибілізація при проведенні СРХ гіпоксичних радіорезистентних гліобластом покращує на 53,3% показники загального та на 24,8% безрецидивного виживання.
Німоразол та метронідазол є потужними радіосенсибілізаторами, які підвищують радіочутливість пухлинних клітин шляхом збільшення кисневої насиченості гіпоксичних клітин.
Для визначення показань щодо проведення СРХ з радіосенсибілізацією та термінів проведення сеансу СРХ необхідно враховувати результат кисневої проби (ступінь насиченості пухлини киснем), пік інтенсивності сигналу в зоні активного росту пухлини та пік насиченості всього об'єму пухлини.

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

Для цитування:

Грязов А.Б., Грязов А.А., Гридіна Н.Я., Стулей В.А. Стереотаксична радіохірургія радіорезистентних гліобластом. Шляхи подолання радіорезистентності гіпоксичних пухлин. *Український радіологічний та онкологічний журнал.* 2022. Т. 30. № 2. С. 25–40. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.25-40

Key words:

hypoxia, glioblastoma, radiosurgery, radiosensitization, magnetic resonance tomography.

For correspondence:

Griazov Andrii Andriyovych
State Organization «Romodanov Neurosurgery Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine»;
32, Mayboroda Str., Kyiv, Ukraine, 04050;
e-mail: precisemaningame@gmail.com

© Griazov A.B., Griazov A.A., Grydina N.Ya., Stuley V.A., 2022

ABSTRACT

Background. Taking into account high degree of resistance of glioblastoma to radiation therapy, and also low overall survival rates of patients, it is necessary to develop improved methods of treating this pathology, in particular, complex combined treatment with radiation therapy and radiosensitizers.
Purpose – to assess the effectiveness of radiosensitization of hypoxic tumors in radiosurgical treatment of glioblastomas; to increase non-recurrent and overall survival rate of patients.
Materials and methods. Stereotactic radiosurgery (SRS) of glioblastoma was performed in 106 patients (average age – 53 years), 66 males (62,26%) and 40 females (37,73%). The average dose was 18 Gy in a single-fraction SRS, and 32 Gy (7 Gy per fraction) in multi-fraction SRS. The average volume tumor was 29 cm^3.
The treatment group consisted of 66 patients who underwent SRS with radiosensitization. 40 patients made up the control group and underwent SRS without radiosensitization.
Results. Median overall survival (MOS) was 20 months in the group with radiosensitization, whereas in the control group it was 12 months. 10-month recurrence-free period after radiosurgery was observed in 95,4% of the patients of the group with radiosensitization and in 70,6% of the patients of the control group.
MOS after SRS was similar between the patients with wild-type IDH tumors and patients with tumors with IDH mutation (10,0 months and 11,0 months respectively), and also between the patients with MGMT-methylated tumors and patients with MGMT-nonmethylated tumors (11,2 and 10,2 months respectively).
Among all the treated patients, in 20 of them (16,6%) side radiation effects after SRS were observed, and in 9 patients (7,5%) radiation necrosis developed in 3 to 16 months after SRS. The signs of moderate toxicity in the form of vomiting were observed in 6,6% of the patients of the subgroup with metronidazole. There were no signs of toxicity in the subgroup with nimorazole.
Conclusions. Radiosensitization improves rates of overall survival by 53,3% and recurrence-free survival by 24,8 % in performing SRS of hypoxic radioresistant glioblastomas.
Nimorazole and metronidazole are powerful radiosensitizers which increase radiosensitivity of tumor cells through enhancing oxygen saturation of hypoxic cells.
In order to determine indications for performing SRS with radiosensitization and periods for performing an SRS session we must take into consideration the result of an oxygen test (level of oxygen saturation of the tumor), the peak of signal intensity in the zone of active tumor growth and the peak of saturation of the whole tumor volume.

For citation:

Griazov AB, Griazov AA, Grydina NYa, Stuley VA. Stereotactic radiosurgery of radioresistant glioblastomas. The ways of overcoming radioresistance of hypoxic tumors. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2022;30(2):25–40. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.25-40

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі охорони здоров'я «Стереотаксична радіохірургія з діагностичним супроводом гліобластом з урахуванням молекулярно-генетичної структури пухлини» Грязова А.А. (Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України), термін виконання 2018–2022 рр., керівник – завідувач відділення радіонуклідної діагностики Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. академіка А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України» доктор медичних наук, доцент С.С. Макеєв.

Relationship with academic programs, plans and themes

The study has been performed as a part of the thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the field of health care «Stereotactic radiosurgery with a diagnostic accompaniment of glioblastomas with the consideration of molecular genetic structure of the tumor», Griazov A.A. (Shupyk National Healthcare University of the Ministry of Health of Ukraine) period for performance: 2018 – 2022, led by Head of Radionuclide Diagnostics Department of State Organization «Romodanov Neurosurgery Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine» Doctor of Medical Sciences, Associate Professor S.S. Makeiev.

ВСТУП

Гліобластома (ГБМ) є найпоширенішою злоякісною пухлиною головного мозку у дорослих. Сьогоднішня

INTRODUCTION

Glioblastoma (GBM) is the most common malignant brain tumor in adults. Modern standard therapy includes

стандартна терапія включає резекційну хірургію, а також ад'ювантну хіміопроменеву терапію з подальшою хіміотерапією. Але навіть незважаючи на те, що дослідження в цій галузі покращили результати лікування пацієнтів за рахунок оптимізації хірургічних та ад'ювантних стратегій, загальний прогноз при цій пухлині залишається несприятливим [1–3]. Клінічний перебіг зазвичай характеризується локальним рецидивом, що примикає до вогнища первинної пухлини, і часто обмежує терапевтичні можливості повторної резекції або повторного призначення променевої терапії (ПТ).

Було зроблено кілька спроб покращити результати лікування пацієнтів шляхом посилення променевої відповіді пухлини за допомогою радіосенсибілізаторів. Існує багато можливих підходів до вирішення цієї проблеми, наприклад, шляхом зниження радіорезистентності, що виникає в результаті гіпоксії пухлини, утворення активних форм кисню або втручання у відновлення радіаційно-індукованого пошкодження ДНК. У процесі клінічних випробувань у цьому відношенні була оцінена низка агентів. Проте прогноз гліобластоми залишається неадекватним і у XXI столітті. Ця стаття покликана дати всебічний огляд минулих підходів, результатів та проблем, пов'язаних з радіосенсибілізуючими агентами у терапії гліоми, а також можливі майбутні напрямки у цій галузі. Мультиформна гліобластома (мГБМ) є пухлинним утворенням, яке відоме своїм значним гіпоксичним розвитком. Крім того, пухлинна гіпоксія відіграє важливу роль як медіатор радіорезистентності, обмежуючи пошкодження, спричинене іонізуючим опроміненням.

Найбільш ранній підхід на основі перспективних доклінічних даних був опублікований в 1976 р. [4]. Urtasun et al. рандомізували когорту з 31 пацієнта, які щодня отримували метронідазол протягом 18-денного курсу променевого лікування в порівняні з тільки опроміненням. У результаті було отримано кращі показники до прогресування та загальної виживаності, МЗВ 26 тижнів порівняно з 15 у групі експериментального лікування. Автори пояснили ефект затримки повторного росту пухлини результатом «вищої клітинної інактивації» радіорезистентних гіпоксичних клітин [5].

Доклінічні результати вже показали, що метронідазол є потужним радіосенсибілізатором, особливо в гіпоксичних клітинах [4]. Наступні випробування були проведені з його потужнішим наступником мізонідазолом: у 1984 р. Fulton et al. продовжили попереднє дослідження. Вони поєднали нітроімідазол другого покоління з гіперфракціонованою променевою терапією (ГФПТ) та звичайними фракціями (ЗФ). Але при багаторазовій щоденній фракційній променевій терапії додавання радіосенсибілізатора не дало значного поліпшення [6].

Віденська дослідницька група повідомила про подібні результати того ж року, не продемонструвавши статистичної значущості поліпшення виживання [7, 8]. Згодом, дослідження перейшли від використання мізонідазолу до етанідазолу третього покоління. У публікаціях Гарвардської медичної школи повідомляється про можливість його використання за допомогою безперервних інфузій під час брахітерапії [9], а також прискореної дистанційної променевої терапії (ПДПТ) при гліобластомі [10] і дитячій гліомі стовбура головного мозку [11].

Дослідження Chang et al. виявили, що лікування добре переноситься, але без поліпшення виживання

resection surgery, and also adjuvant radiochemotherapy with further chemotherapy. But even despite the fact that studies in this field improved the treatment results due to optimization of surgical and adjuvant strategies, general prognosis in the cases of this tumor remains unfavorable [1–3]. Clinical course is usually characterized by local recurrence, which is adjacent to a primary tumor site, and often limits therapeutic possibilities of repeated resection or additional prescription of radiation therapy (RT).

Several efforts to improve the treatment results were made by enhancing radiation response of the tumor using radiosensitizers. There are a lot of possible approaches to solve this problem, for example, by decreasing radioresistance which emerges as a result of tumor hypoxia, creating active forms of oxygen, or interfering in the recovery of radiation-induced DNA damage. A number of agents in this respect was estimated in the course of clinical trials. However, prognosis of glioblastoma remains inadequate in XXI century. This article is aimed at giving a complete review of previous approaches, results, and problems, associated with radiation-sensitizing agents in the therapy of glioma, and also possible directions in this field. Glioblastoma multiforme (GBM) is a tumor mass which is known for its significant hypoxic development. Besides, tumor hypoxia plays an important role as a mediator of radioresistance which limits the damage caused by ionizing radiation.

The earliest approach based on prospective preclinical data was published in 1976 [4]. Urtasun et al. randomized the cohort of 31 patients, who were receiving metronidazole every day during 18-day course of radiation therapy compared to only ray treatment. As a result, better rates of progression and overall survival (MOS – 26 weeks compared to 15) were obtained in the group of experimental treatment. The authors explained that this effect of delay of repeated tumor growth was a result of «highest cell inactivation» of radioresistant hypoxic cells [5].

Preclinical results had already shown that metronidazole was a powerful radiosensitizer, especially in hypoxic cells [4], and the next trials were held with its more powerful successor misonidazole: in 1984 Fulton et al. continued the previous research. They combined a second-generation nitroimidazole with hyperfractionated radiation therapy and usual fractions. But in repeated everyday fractionated radiation therapy the addition of a radiosensitizer didn't give a significant improvement [6].

The Viennese research group informed about similar results that same year not having demonstrated a statistical significance of the improvement of survival [7, 8]. Later, the studies moved on from the use of misonidazole to the third-generation ethanidazole. In the contributions of Harvard Medical School, it is stated that ethanidazole can be used by the means of continuous infusions during brachytherapy [9], and also during accelerated distant radiation therapy in the cases of a glioblastoma [10] and a childhood brain stem glioma [11].

The studies of Chang et al. showed that treatment was tolerated well, but there was no increase in survival compared to other concepts of treatment concepts [12]. Because connection of nitroimidazoles with hypoxic tumors turned out to be useful in studying gliomas. Nitroimidazole derivatives are studied on PET-visualization for mapping the tumor hypoxia with the visualization of [F18] FETA or [F18] MISO [13], and oxygenation values according to MRT data. The program BOLD-MRT allows

порівняно з іншими концепціями лікування [12]. Оскільки спорідненість нітроімідазолів з гіпоксичними тканинами виявилася корисною в дослідженнях гліоми. Похідні нітроімідазолу досліджуються у формі функціональної ПЕТ-візуалізації для картування пухлинної гіпоксії з візуалізацією [F18] FETA або [F18] MISO [13], та показників оксигенації за даними МРТ. Програма BOLD-МРТ дає можливість здійснювати радіохірургію або променеву терапію гліобластоми з урахуванням показників оксигенації та реоксигенації [14–16].

Переваги методу BOLD полягають у відсутності необхідності зовнішнього введення контрастних речовин або радіоактивних ізотопів. BOLD чутливий до наявності зміни напруги кисню в судинах тканини. BOLD є неінвазивним методом МРТ для непрямого вимірювання змін оксигенації в тканинах [17–19].

Зображення BOLD-МРТ з більшою ймовірністю відображають гостру (пов'язану з перфузією) гіпоксію тканин через тимчасову оклюзію дрібних кровоносних судин, тоді як хронічна гіпоксія з меншою ймовірністю відображається BOLD-МРТ [20–22].

Мета роботи. Оцінити ефективність радіосенсибілізації гіпоксичних пухлин при радіохірургічному лікуванні гліобластом. Покращити безрецидивну та загальну виживаність хворих.

radiosurgery or radiation therapy of glioblastoma with the consideration of oxygenation and reoxygenation values to be performed [14–16].

The benefits of the BOLD method include the absence of necessity for the external administration of contrast agents or radioactive isotopes. BOLD is sensitive to the change in oxygen pressure in the tissue vessels. BOLD is a non-invasive method of MRT for indirect measurement of oxygenation changes in tissues [17–19].

BOLD-MRT images are highly likely to show acute (connected with perfusion) tissue hypoxia due to temporary occlusion of small blood vessels, whereas chronic hypoxia is less likely to be visualized on BOLD-MRT [20–22].

Purpose – to assess the effectiveness of radiosensitization of hypoxic tumors in radiosurgical treatment of glioblastomas; to increase non-recurrent and overall survival rate of patients.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Стереотаксична радіохірургія (СРХ) гліобластоми проведена у 106 пацієнтів (середній вік 53 роки, інтервал 29–82), 66 чоловіків (62,26%), та 40 жінок (37,73%) за одну чи декілька фракцій.

Середня доза становила 18,4 Гр при однофракційній СРХ. При СРХ за 5 фракцій сумарна доза була 32,7 Гр (інтервал 25–40 Гр), а середня доза за фракцію становила 6,55 Гр. При СРХ за 3 фракції середня доза 7,73 Гр за фракцію, а сумарна – 23,2 Гр. В цілому доза за фракцію становила 7,14 Гр. Середній об'єм опромінених пухлин становив 29,21 см^3, інтервал 3,3–140 см^3. 66 пацієнтів були з первинними гліобластомами, 40 – з рецидивними.

Перед проведенням сеансу радіохірургії хворим обов'язково проводили дослідження оксигенації SpO_2 (кількість літрів за хвилину O_2), при необхідності піднімаючи вміст O_2 до 100%. За 2 години до СРХ хворі приймали перорально 2 г трикасайду (метронідазолу, МТН, М+), або 2 г наксоджину (німоразолу, НМР, Н+).

МРТ зі стандартними протоколами, а також дифузійно-зважені зображення (ДЗЗ) та дифузійно-тензорні зображення (ДТЗ) з отриманням коефіцієнта дифузії ADC та програму BOLD проводили до перфузії кисню, через 20 хвилин після перфузії кисню і потім ще раз після сеансу радіохірургії (через 40 хвилин). Тривалість сеансу перфузії кисню становила 20 хвилин з наступним проведенням сеансу радіохірургії.

Основній групі пацієнтів СРХ проводили з радіосенсибілізацією. 30 хворих приймали гіпоксичний радіосенсибілізатор метронідазол (СРХ М+), та 36 – німоразол (СРХ Н+). 40 пацієнтів склали контрольну групу, яким проводили СРХ без радіосенсибілізації (СРХ РС-).

Протягом першого тижня після СРХ проводили повторне МРТ з метою оцінки показників коефіцієнта дифузії (ADC) у зоні проміжної гіпоксії для визначення можливих предикторів на радіохірургічне лікування гліобластоми з використанням радіосенсибілізації.

MATERIALS AND METHODS

Stereotactic radiosurgery (SRS) of glioblastoma was performed in 106 patients (average age – 53 years, age range – 29–82), 66 males (62,26%) and 40 females (37,73%) in one or several fractions.

The average dose was 18,4 Gy in a single-fraction SRS. In five-fraction SRS the total dose was 32,7 Gy (range 25–40 Gy), and the average dose per fraction was 6,55 Gy. In three-fraction SRS the average dose per fraction was 7,73 Gy, and the total dose was 23,2 Gy. Overall, the dose per fraction was 7,14 Gy. The average volume of irradiated tumors was 29,21 cm^3, range 3,3–140 cm^3. 66 patients had primary glioblastomas, 40 patients – recurrent ones.

Before performing a session of radiosurgery all the patients necessarily underwent SpO_2 oxygenation measurement (number of liters per minute O_2), raising oxygen level to 100% when necessary. Patients orally consumed 2 g of tricasaid (metronidazole, MTN, M+) or 2 g of naxogin (nimorazole, NMR, N+) two hours before the SRS.

MRT with standard protocols, as well as diffusion-weighted images (DWI) and diffusion tensor images (DTI) with obtaining apparent diffusion coefficient (ADC), and BOLD program was performed before the oxygen perfusion, 20 minutes after the oxygen perfusion and one more time after the session of radiosurgery (in 40 minutes). The duration of an oxygen perfusion session was 20 minutes with further performance of a radiosurgery session.

The patients of the treatment group underwent SRS with radiosensitization. 30 of them took hypoxic radiosensitizer metronidazole (SRS M+), and 36 patients – nimorazole (SRS N+). 40 patients made up the control group and underwent SRS without radiosensitization (SRS RS-).

Another MRT was performed during the first week after SRS for the purpose of estimating the ADC values in the zone of intermediate hypoxia for determining possible predictors on radiosurgical treatment of glioblastoma using radiosensitization.

У більшості пацієнтів були пухлини IDH дикого типу (86%) та MGMT-метильовані (60%).

Рівні гемоглобіну в сироватці крові були досліджені перед СРХ у всіх пацієнтів. 30 пацієнтів (25,0%) з рівнем гемоглобіну ≤ 120 г/л і 90 пацієнтів (75,0%) з рівнем гемоглобіну ≥ 120 г/л. 88 пацієнтів (83,02%) отримували супроводжуючий курс темозоломіду протягом радіохірургічного лікування (у дозуванні 75 мг/м^2/день), та 70 пацієнтів (66,03%) отримували послідовну хіміотерапію з темозоломідом 150–200 мг/м^2 5 днів на тиждень кожні 28 днів. Гліобластоми у наших спостереженнях були переважно монофокальні – 96 хворих (90,56%), мультифокальні були у 10 хворих (9,43%). Медіана індексу Карновського (ІК) становила 70 балів. При радіохірургічному лікуванні ми призначали дози, керуючись протоколом 90-05, рекомендованим Онкологічною Групою Радіаційної Терапії (RTOG). Більшість хворих в основній та контрольній групах були з первинними гліобластомами (табл. 1).

Most patients (86%) had wild-type IDH tumors and MGMT-methylated tumors (60%).

The levels of hemoglobin in blood serum were measured before SRS in all patients. There were 30 patients (25,0%) with the level of hemoglobin ≤ 120 g/l and 90 patients (75,0%) with the level of hemoglobin ≥ 120 g/l. 88 patients (83,02%) were undergoing a concomitant course of temolozomide during radiosurgical treatment (dosage: 75 mg/m^2 per day), and 70 patients (66,03%) were receiving subsequent chemotherapy with temolozomide 150–200 mg/m^2 5 days a week every 28 days. Glioblastomas in our observations were mainly monofocal – 96 patients (90,56%), multifocal ones were in 10 patients (9,43%). The median of Karnofsky index was 70 points. In radiosurgical treatment we prescribed doses based on the 90-05 protocol, which is recommended by Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Most patients in the treatment and control groups had primary glioblastomas (Table 1).

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів в основній та контрольній групах, n = 106 (126 вогнищ)
Table 1. Distribution of the patients in the treatment and control groups n = 106 (126 tumor sites)

Розподіл хворих за групами Distribution of the patients in the groups	Основна група, n = 66 Treatment group, n = 66	Контрольна група, n = 40 Control group, n = 40
Гліобластоми первинні Primary glioblastomas	40 (60,6)	26 (65,0)
Гліобластоми рецидивні Recurrent glioblastomas	26 (39,3)	14 (35,0)
≤ 18,4 Гр, n = 29 (38,15%) ≤ 18,4 Gy, n = 29 (38,15%)	18 (15,15)	11 (25,0)
≥ 18,4 Гр, n = 47 (61,84%) ≥ 18,4 Gy, n = 47 (61,84%)	27 (84,84)	20 (75,0)
≤ 32,75 Гр, n = 15 (50,0%) ≤ 32,75 Gy, n = 15 (50,0%)	9 (60,0)	6 (40,0)
≥ 32,75 Гр, n = 15 (50,0%) ≥ 32,75 Gy, n = 15 (50,0%)	8 (53,3)	7 (46,6)

Примітки: 18,4 Гр – середня доза при однофракційній СРХ; 32,75 Гр – сумарна доза при СРХ за 5 фракцій.
Notes: 18,4 Gy – average dose in a single-fraction SRS; 32,75 Gy – total dose in five fractions of SRS.

Гліобластома розташовувалась частіше у тім'яній (30,18%) та лобній частках (28,30%), найрідше зустрічалася в підкіркових структурах мозку (8,3%), задній черепній ямці (1,6%) та стовбурі мозку (1,6%).

Клінічними проявами найчастіше були: судомний синдром (47,1%) головний біль (26,4%), слабкість (20,7%), рухові порушення та порушення чутливості (по 18,8%).

Медіана спостереження склала 24 місяці з моменту СРХ.

Glioblastoma was more often located in the parietal (30,18%) and frontal (28,30%) lobes, it was least often detected in subcortical brain structures (8,3%), posterior cranial fossa (1,6%), and brain stem (1,6%).

The most common clinical symptoms were: seizure syndrome (47,1%), headache (26,4%), fatigue (20,7%), movement and sensory disorders (both – 18,8%).

The median of observation was 24 months from SRS performance.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Медіана загальної виживаності (МЗВ) становила 20 місяців у групі з радіосенсибілізацією у контрольній групі – 12 місяців. Безрецидивний період після радіохірургії (строки спостереження 10 місяців) у групі з радіосенсибілізацією становив 95,4% проти 70,6% у контрольній.

Особливостями гліобластоми є радіорезистентність, тому ми намагалися, дотримуючись показників толерантності мозкових структур, підвести максимальну дозу на пухлинне вогнище. На етапі діагностики було пріоритетним визначення ступеня гіпоксії пухлини (гострої чи хронічної), та обсяг гіпоксичної частки.

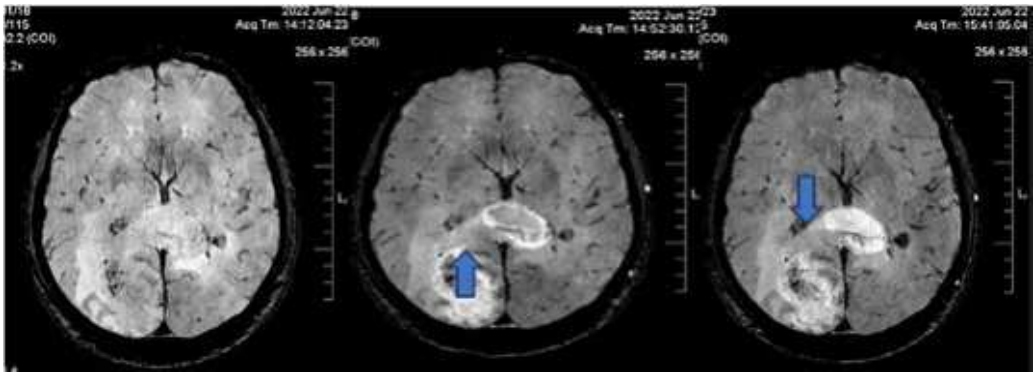
RESULTS AND DISCUSSION

Median overall survival (MOS) was 20 months in the group with radiosensitization, whereas in the control group it was 12 months. 10-month recurrence-free period after radiosurgery was observed in 95,4% of the patients of the group with radiosensitization and in 70,6% of the patients of the control group.

The special feature of glioblastoma is radioresistance, so we tried, adhering to the values of tolerance of brain structures, to administer maximal dose into the tumor site. At the stage of diagnostics, it was of high priority to determine the tumor hypoxia degree (acute or chronic), and the volume of hypoxic fraction. The most important

Найбільш важливим моментом було визначення проміжної гіпоксії у тканині пухлини та гіпоксичної пенумбри, а також можливості оксигенації, яку визначали за допомогою кисневої проби. Ми робили МРТ (з обов'язковим проведенням програми BOLD), визначали гіпоксичні фракції пухлини, а потім протягом 20 хвилин проводили інфузію киснем і знову повторювали МРТ за програмою BOLD для візуалізації оксигенації, її характеру, з отриманням піку інтенсивності сигналу (ПІС) в зоні активного пухлинного росту, до піку насичення пухлини (ПНП), всього її обсягу, що в наших спостереженнях склало: ПІС через 20 хвилин після інфузії кисню та ПНП ще через 20 хвилин. Таким чином, вирахували часовий інтервал, в якому ми повинні проводити сеанс радіохірургії від моменту піку інтенсивності сигналу в зоні активного пухлинного росту до моменту повного насичення пухлинної тканини O_2 (рис. 1).

moment was the determination of intermediate hypoxia in the tumor tissue and hypoxic penumbra, and also the possibility of oxygenation, which we assessed using an oxygen test. We performed MRT (with obligatory realization of BOLD program), determined hypoxic fractions of the tumor, and then were conducting oxygen infusion for 20 minutes, and again repeated MRT according to BOLD program for visualization of oxygenation and its character, with obtaining peak of signal intensity in the zone of active tumor growth to the peak of tumor saturation, the whole volume of the tumor, which in our observations amounted to: peak of signal intensity in 20 minutes after oxygen infusion and peak of tumor saturation in another 20 minutes. Thus, we calculated time interval during which we must perform a session of radiosurgery from the peak of signal intensity in the zone of active tumor growth to the moment of complete tumor saturation with O_2 (Fig. 1).



(1) (2) (3)

Рис. 1. Вплив оксигенації O_2 у програмі BOLD на гіпоксичні зони зростання гліобластоми.
(1) – МРТ у програмі BOLD до інфузії O_2 (тканина пухлини майже не відрізняється від мозкових структур).
(2) – МРТ через 20 хвилин після інфузії O_2 демонструє значне посилення інтенсивності сигналу (ПІС) по периферії пухлинних вузлів у зоні активного пухлинного росту (синя стрілка). (3) – МРТ через 40 хвилин після інфузії O_2 (після проведення сеансу радіохірургії) демонструє розширення зони оксигенації за рахунок повного насичення обсягу пухлини (ПНП) O_2 (синя стрілка)

Fig. 1. Effect of O_2 oxygenation in BOLD program on hypoxic zones of glioblastoma growth.
(1) – MRT in BOLD program before O_2 infusion (the tumor tissue is almost no different from brain structures).
(2) – MRT 20 minutes after O_2 infusion demonstrates a significant increase in signal intensity in periphery of tumor nodes in the zone of active tumor growth (blue arrow). (3) – MRT 40 minutes after O_2 infusion (after a session of radiosurgery) demonstrates expansion of the oxygenation zone due to complete saturation of the tumor volume with O_2 (blue arrow)

Використання радіосенсибілізації підвищило радіочутливість пухлин та дало прийнятні результати лікування. Протягом тижня було отримано ранню відповідь на СРХ з радіосенсибілізацією, більш виражену в підгрупі СРХ з використанням німоразолу (табл. 2).

Враховувалися лише ті випадки, коли обсяг пухлини зменшився не менше ніж на 10%. З таблиці видно, що відсоток ранньої відповіді, виходячи з кількості пухлинних вузлів та зменшення об'єму пухлини, переважав у підгрупі з використанням гіпоксичного радіосенсибілізатора німоразолу, в порівнянні з підгрупою використання метронідазолу, у співвідношенні 54,4 проти 45,4, та 25,0 проти 15,0, відповідно. Зменшення об'єму пухлини у контрольній групі протягом тижня не визначалося. Зменшення об'єму пухлини починалося з третього дня після початку СРХ з використанням НМР (рис. 2).

Радіочутливість пухлин у підгрупі з радіосенсибілізатором метронідазолом була меншою в порівнянні з підгрупою з німоразолом (табл. 3).

З таблиці видно, що у контрольній групі протягом 4 тижнів після радіохірургічного лікування, ознак

The use of radiosensitization increased radiosensitivity of the tumors and gave satisfactory treatment results. An early response to SRS with radiosensitization, which was more significant in the subgroup of SRS with the use of nimorazole, was obtained within a week (Table 2).

We took into the account only those cases in which the volume of the rumor decreased no less than by 10%. It can be seen from the table that the percentage of early response, based on the number of tumor nodes and the decrease in tumor volume, was prevalent in the subgroup with the use of the hypoxic radiosensitizer nimorazole in comparison with the subgroup with the use of metronidazole, at the ratio 54,4 to 45,4, and 25,0 to 15,0, respectively. The decrease in tumor volume in the control group wasn't detected during the week. The tumor volume started to decrease from the third date after the beginning of SRS with the use of NMR (Fig. 2).

Radiosensitivity of the tumors in the subgroup with radiosensitizer metronidazole was lower compared to the subgroup of radiosensitizer nimorazole (Table 3).

It can be seen from the table that there were no signs of early respond observed in the control group during

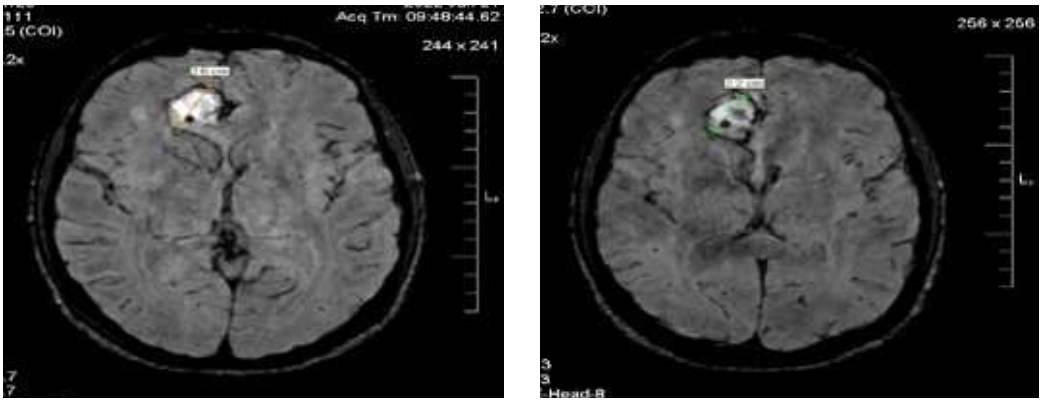
ранньої відповіді не спостерігалося, відзначалися лише ознаки зменшення зони набряку та регрес симптоматики, у невеликому відсотку випадків (10,0% і 14,2%, відповідно), у той час, як ці показники в підгрупах з радіосенсибілізацією становили 93,9% і 75,7%, відповідно.

4 weeks after radiosurgical treatment, only the signs of the diminishment of the swelling zone and regression of symptomatology were determined in a small percentage of cases (10,0% and 14,2%, respectively), whereas these values in the subgroups with radiosensitization were 93,9 % and 75,7%, respectively.

Таблиця 2. МРТ контроль ранньої відповіді (через тиждень) на лікування ГБМ після СРХ із застосуванням радіосенсибілізації / без радіосенсибілізації за даними волюметрії
Table 2. Follow-up MRT of early response (in a week) to the treatment of GBM after SRS with the use of radiosensitization / without radiosensitization according to the volume measurement data

Зміна обсягу вогнищ за даними МРТ після проведення СРХ Change in volume of tumor sites according to the MRT data after performing SRS	Основна група, n = 66 (62,26%) Treatment group, n = 66 (62,26%)		Контрольна група, n= 40 (37,73%) Control group, n= 40 (37,73%)
	МТН 30 (45,4%) MTN 30 (45,4%)	НМР 36 (54,5%) NMR 36 (54,5%)	
Зменшились / Decreased	44 (66,6%)		0 (0)
	18(27,2%)	30(45,4%)	
Збільшились / Increased	0 (0)		0 (0)
	0 (0)	0 (0)	
Стабільні / Stable	22 (33,3%)		40 (100,0)
	12 (18,1%)	6 (9,09%)	
Медіана зменшення обсягу ГБМ (%) Median of decrease in volume of GBM (%)	20,0%		–
	15,0%	25,0%	

Примітки: МТН – метронідазол, НМР – німоразол.
Notes: MTN – metronidazole, NMR – nimorazole.



(1) (2)

Рис. 2. (1) – МРТ до лікування у програмі BOLD (СРХ Н+). (2) – МРТ через 3 дні після лікування (СРХ Н+). Діаметр вогнища зменшився з 2,6 до 2,2 см. Об'єм пухлини зменшився з 8.57 см^3 до 5,32 см^3 (на 6,02%)
Fig.2. (1) – MRT before the treatment in BOLD program (SRS N+). (2) – MRT 3 days after the treatment (SRS N+). The diameter of the site decreased from 2,6 to 2,2 cm. The volume of the tumor decreased from 8.57 cm^3 to 5,32 cm^3 (by 6,02%)

Медіана загальної виживаності (МЗВ) становила 18,4 місяці (95% ДІ 12–40 місяців). Після СРХ із застосуванням радіосенсибілізаторів одно- та дворічна виживаність становила 62,2% і 36,3% із застуванням метронідозолу, одно- та дворічна виживаність становила 66,4% і 38,2% із застосування німоразолу. У контрольній групі МЗВ склала 12 місяців, одно- та дворічна виживаність становила 46,4% і 24,6%. Безрецидивний період після радіохірургії з радіосенсибілізацією (термін спостереження 10 місяців) в основній групі склав 95,4% проти 70,6% у контрольній.

Відсоток післяпроменевих побічних ефектів після СРХ незначно відрізнявся в основній та контрольній групах (16,6% в основний групі проти 10,0% в контрольний), проте у підгрупі з використанням НМР цей відсоток був найменшим і становив лише 5,6%.

Відсоток пацієнтів, у яких розвинувся променевий некроз у термін від 60 до 288 днів після СРХ в основ-

Median overall survival (MOS) was 18,4 months (95% CI 12–40 months). After SRS with the use of radiosensitizers one- and two-year survival rates were 62,2% and 36,3% with metronidazole use, and 66,4% and 38,2% with nimorazole use. In the control group MOS was 12 months, one- and two-year survival rates were 46,4% and 24,6%. Recurrence-free period after the radiosurgery with radiosensitization (observation period – 10 months) in the treatment group was 95,4%, whereas in the control group it was 70,6%.

The percentage of post-radiation side effects after SRS slightly differed in treatment and control groups (16,6% in the treatment group versus 10,0% in the control one), but in the subgroup with the use of nimorazole this percentage was the lowest – only 5,6%.

The percentage of patients, which developed radiation necrosis within the period from 60 to 288 days after SRS in the treatment group, was two times lower compa-

Таблиця 3. Характеристики ефективності радіохірургії в основній та контрольній групі через 4 тижні після СРХ з показниками подальшого локального контролю зростання пухлини та виживання
Table 3. Characteristics of efficacy of radiosurgery in treatment and control groups 4 weeks after SRS with the values of further local control of tumor growth and survival

Група/характеристика Group/characteristics	Основна група // Treatment group				Контрольна група // Control group	
	Хворі / Patients, n = 66		Вогнище / Tumor site, n = 80		Хворі / Patients, n = 40 (%)	Вогнище / Tumor site n = 44
	МТН / MTN, n = 30 (%)	НМР / NMR, n = 36 (%)	МТН / MTN, n = 34 (%)	НМР / NMR, n = 42 (%)		
Рання відповідь Early response	55 (83,3)		61 (76,25)		0 (0)	0 (0)
	20 (66,6)	35 (97,2)	22 (64,7)	39 (92,8)		
Зменшення зони набряку Diminishment of the swelling zone	62 (93,9)		70 (87,5%)		4 (14,2)	8 (10,0)
	26 (86,6)	36 (100,0)	30 (88,2)	40 (95.2)		
Регресія неврологічної симптоматики Regression of neurologic symptomatology	50 (75,7)				6 (14,2)	
	20 (66,6)	30 (83,3)	–			
Безрецидивний період протягом 10 місяців 10-month recurrence-free period	95,4%				70,6	
	94,0%	96,8	–			
Медіана загальної виживаності Median overall survival	18.4 місяці / 18.4 months				12.0 місяців / 12.0 months	
	18.0 місяців 18.0 months	18,8 місяців 18,8 months	–			
Післяпроменева реакція Post-radiation reaction	ППР 11 (16,6) PRR 11 (16,6)		ППР / PRR		ППР / PRR	ППР / PRR
	ППР 5 (10,0) PRR 5 (10,0)	ППР 6 (5,6) PRR 6 (5,6)	13 (16,2)		4 (10,0)	6 (13,6)
Радіонекроз Radionecrosis	РН 4 (6,06%) RN 4 (6,06%)		РН 4 (6,06%) RN 4 (6,06%)		РН 5 (12,5%) RN 5 (12,5%)	РН 5 (12,5%) RN 5 (12,5%)
	РН 3 (10%) RN 3 (10%)	РН 1 (2,7%) RN 1 (2,7%)				

Примітки: МТН – метронідазол, НМР – німоразол, ППР – післяпроменева реакція.
Notes: MTN – metronidazole, NMR – nimorazole, PRR – post-radiation reaction.

ній групі був у два рази менший у порівнянні з контрольною групою (6,06% проти 12,5%), при тому, що у підгрупі з МТН він також був високим і становив 10%, тоді як у підгрупі з НМР – лише 2,7%.

Таким чином, за рахунок підвищення радіочутливості пухлини зменшувалась лікувальна доза на пухлину, що відповідно зменшувало кількість випадків радіонекрозу.

У підгрупі з ментронідазолом у 6,6% хворих спостерігалися ознаки помірної токсичності у вигляді прояву нудоти і в цих випадках для зняття цих проявів ми застосовували церукал. У підгрупі з німоразолом ознак токсичності не визначалося.

Прикладом найбільш ефективного застосування СРХ з метронідазолом при лікуванні гліобластоми є пацієнт Г., у якого, незважаючи на великий обсяг пухлини до 30 см^3, ми провели одноразову СРХ з дозуванням у 14 Гр (рис. 3).

Ефективним радіосенсибілізатором продемонстрував себе метронідазол і при неоперабельних гліобластомах з мультифокальним зростанням та локалізацією у серединних структурах мозку, у тому числі в мозолистому тілі.

Показання до радіохрургічного лікування гліобластоми з використанням гіпоксичних радіосенсибілізаторів ми визначали, досліджуючи можливості оксигенації пухлини (рис. 4).

red to the control group (6,06% versus 12,5%), given the fact that in the subgroup with metronidazole it was also high – 10%, whereas in the subgroup with nimorazole – only 2,7%.

Therefore, because of increasing radiosensitivity of the tumors, the treatment dose on the tumor was reduced, which consequently lowered the number of cases of radionecrosis.

The signs of moderate toxicity in the form of vomiting were observed in 6,6% of the patients of the subgroup with metronidazole, and in these cases, we used cerucal to manage these signs. There were no signs of toxicity in the subgroup with nimorazole.

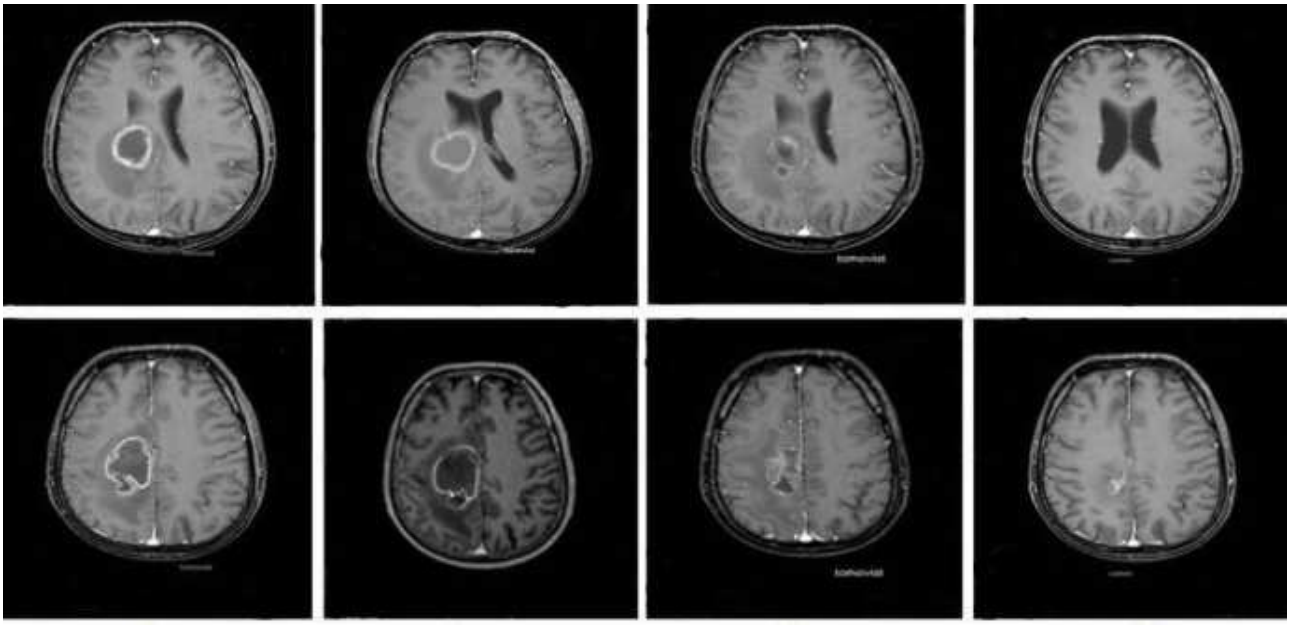
An example of the most effective use of SRS with metronidazole in treating glioblastoma is patient G., who, despite the big tumor volume – up to 30 cm^3, underwent one session of SRS with the dosage of 14 Gy (Fig. 3).

Metronidazole also proved to be an effective radiosensitizer in inoperable glioblastomas with multifocal growth and localization in the middle structures of the brain, in particular in the corpus callosum.

We determined indications for radiosurgical treatment of glioblastoma with the use of hypoxic radiosensitizers when studying the possibilities of tumor oxygenation (Fig. 4).

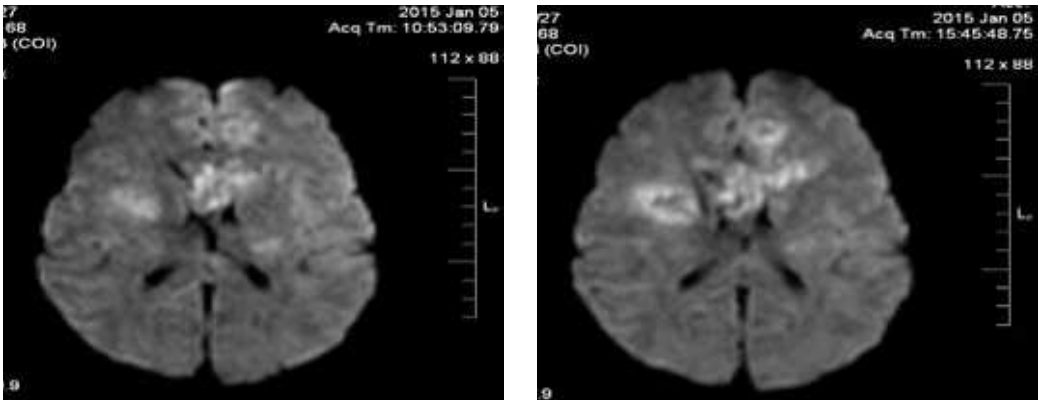
Як видно з рисунків, використовувалися дифузно-зважені та дифузно-тензорні зображення, а також програми BOLD та T2*. Це зумовлено тим, що у стандартних МРТ-послідовностях ми не можемо чітко визначати ділянки пухлинної гіпоксії, зони активного пухлинного росту та ділянки реоксигенації. Постконтрастні T1BI у цих випадках також не дають необхідної для лікування інформації.

It can be seen from the figures that we used diffusion-weighted images and diffusion tensor images, and also BOLD programs and T2*. It was conditioned by the fact that we couldn't accurately determine the areas of tumor hypoxia, zones of active tumor growth, and reoxygenation areas in standard MRT sequences. Post-contrast T1-weighted images also don't give necessary information for our treatment in these cases.



(1) (2) (3) (4)

Рис. 3. Пацієнт Г., 55 років. За даними біопсії – гліобластома. Проведена СРХ в одну фракцію. МРТ до СРХ (1), після СРХ – через тиждень (2), через 3 (3) і через 4 тижні (4).
Радіомодифікація трикасайдом (метронідазолом).
В подальшому проведено 10 сеансів хіміотерапії (темозоламід). Повна відповідь на лікування.
Досягнуто контроль зростання пухлини. Безрецидивний період 37 місяців
Fig. 3. 55-year-old patient. According to biopsy data – glioblastoma. A single-fraction SRS was performed.
MRT before SRS (1), after SRS – a week later (2), 3 (3) and 4 (4) weeks later.
Radiomodification with tricasaid (metronidazole). 10 sessions of chemotherapy (temozolomide) were performed afterwards.
Complete response to the treatment. Control of tumor growth was achieved. Recurrence-free period – 37 months

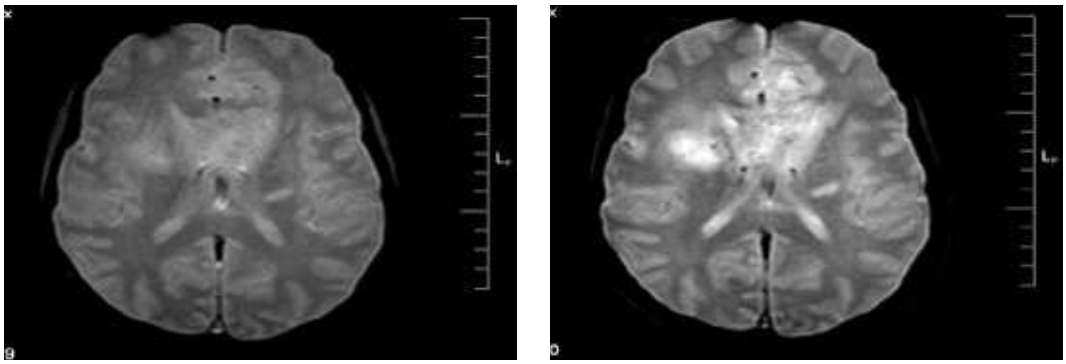


(1) (2)

Рис. 4. Приклади реоксигенації ГБМ після використування метронідазолу (МТН).
МРТ (дифузно-тензорне зображення) до введення МТН (1) та через 5 годин (2).
МР-сигнал посилився, контури пухлини (мультифокальної гліобластоми) стали чіткішими.
Реальні межі пухлини виявилися набагато більшими, ніж вони візуалізувалися до введення МТН,
що вплинуло на тактику лікування
Fig. 4. Examples of GBM reoxygenation after using metronidazole.
MRT (diffusion tensor image) before the administration of metronidazole (1) and 5 hours after it (2).
MR signal increased, tumor (multifocal glioblastoma) contours became clearer.
The real boundaries of the tumor turned out to be much bigger than they had been visualized before the administration
of metronidazole, which had an impact on the treatment strategy

Дані методики, у тому числі T2* дають інформацію про зони найбільш вираженої гіпоксії за рахунок активного пухлинного росту та ступеня реоксигенації для проведення стереотаксичної радіохірургії з використанням радіосенсибілізації (рис. 5).

These methods, in particular T2*, give information about the zones of the most significant hypoxia through active tumor growth and reoxygenation level for performing SRS with the use of radiosensitization (Fig. 5).



(1) (2)

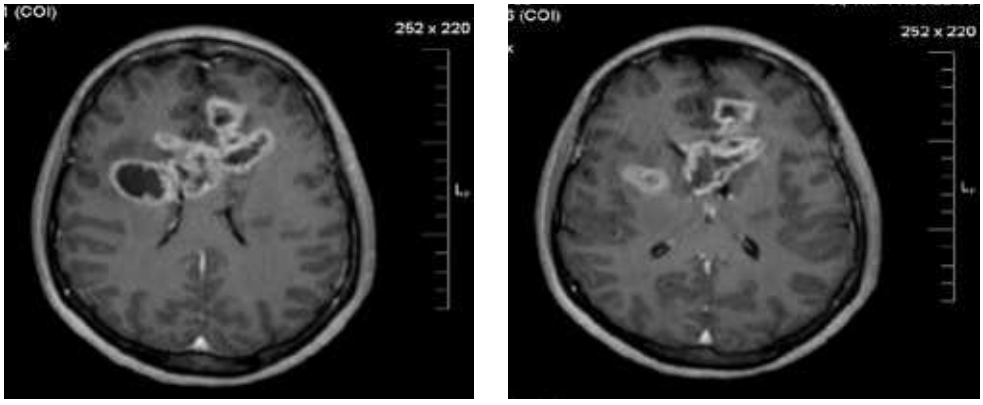
Рис. 5. Приклади реоксигенації ГБМ після використування метронідазолу (МТН).
МРТ T2* до введення МТН (1) та через 5 годин (2). МР-сигнал значно посилився, переважно у зоні пухлинної гіпоксії, за рахунок реоксигенації. Для лікування цієї мультиформної гліобластоми було обрано тактику СРХ з використанням гіпоксичного радіосенсибілізатора трикасайду (метронідазолу)
Fig. 5. Examples of reoxygenation of glioblastoma after using metronidazole (MTN).
MRT T2* before administering MTN (1) and 5 hours after the administration (2). MR signal increased significantly, mainly in the zone of tumor hypoxia, because of reoxygenation. The following strategy was chosen for treating this multiform glioblastoma: SRS with the use of hypoxic radiosensitizer tricasaid (metronidazole)

Таким чином, обов'язковими МРТ-послідовностями для визначення виразності гіпоксії, для виявлення ділянок найбільш активного пухлинного росту та ступеня оксигенації після проб з киснем є програми BOLD, T2* і ДЗЗ (ADC).

Динаміку позитивної відповіді пухлини на лікування ми оцінювали за зменшенням обсягу пухлини протягом перших чотирьох тижнів, не менше 10% обсягу за перший тиждень і не менше 50 % обсягу пухлини за перші 4 тижні (рис. 6).

Thus, BOLD programs, T2*, and diffusion-weighted images (ADC) are necessary for determining the significance of hypoxia, detecting areas of the most active tumor growth and oxygenation level after oxygen tests.

We assessed the time course of positive response of the tumor to the treatment by the decrease in tumor volume during first four weeks, no less than by 10% of the volume during the first week and no less than by 50% of the volume during the first four weeks (Fig. 6).

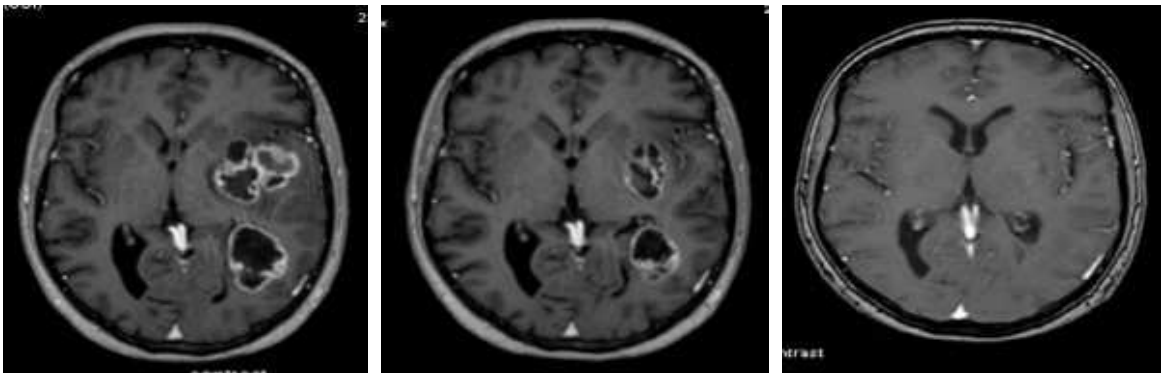


(1) (2)

Рис. 6. Постконтрастне МРТ до радіохірургічного лікування (1) та через 4 тижні (2). На об'єм пухлини було підведено 5 фракцій по 8 Гр + МТН. Мультифокальні вогнища гліобластоми в ділянці мозолистого тіла некротизувалися, у правій задньо-лобно-тім'яній ділянці значно зменшилися в об'ємі (більш ніж на 30%)
Fig. 6. Postcontrast MRT before radiosurgical treatment (1) and 4 weeks after it (2). 5 fractions of 8 Gy + MTN were administered into the tumor. Multifocal sites of glioblastoma in the area of the corpus callosum necrotized, and in the right posterior frontoparietal lobe they decreased significantly in volume (by more than 30%)

У спостереженнях з використанням гіпоксичних радіосенсибілізаторів спостерігали більш вражаючі результати швидкої відповіді на радіохірургічне лікування гліобластоми дикого типу, із значним зменшенням об'єму пухлини через 3 тижні (більш ніж на 70%) та з повною відповіддю через 3 місяці (рис. 7).

In our observations with the use of hypoxic radiosensitizers we observed more impressive results of a fast response to the radiosurgical treatment of the wild-type glioblastoma, with significant decrease in tumor volume 3 weeks later (more than by 70%) and with a complete response 3 months later (Fig. 7).



(1) (2) (3)

Рис. 7. Швидка відповідь на радіохірургічне лікування мультиформної ГБМ з великими ділянками гіпоксії (дикого типу). МРТ до СРХ (1) через 3 тижні (2) та через 3 місяці (3). СРХ у 5 фракцій з радіосенсибілізацією. РОД 8 Гр, СОД 40 Гр. Лікування супроводжувалося прийомом темозоломіду (дозування 75 мг/м^2). Далі було проведено 8 курсів темозоламіду у дозуванні хіміотерапії (150–200 мг/м^2) 5 днів на тиждень кожні 28 днів
Fig. 7. Fast response to the radiosurgical treatment of multiform GBM with big areas of hypoxia (wild type). MRT before SRS (1), 3 weeks (2) and 3 months (3) after it. 5-fraction SRS with radiosensitization. Single dose – 8 Gy, total dose – 40 Gy. The treatment was accompanied with temozolomide intake (dosage – 75 mg/m^2). 8 courses of temozolomide were performed in the dosage of chemotherapy (150–200 mg/m^2) 5 days a week every 28 days

У цьому випадку визначалося значне зменшення обсягу мультиформної гіпоксичної ГБМ через 3 тижні (на 78,6%) після проведення СРХ з гіпоксичною радіосенсибілізацією наксоджином (німоразолом) і повна відповідь через 12 тижнів (3 місяці).

Локалізація в підкіркових структурах мозку ускладнювала лікування та ставила під сумнів успішний прогноз через настороженість щодо післяпроменевої реакції, набряку та можливого радіонекрозу. Однак через три місяці було досягнуто повної відповіді, пухлина редукувалась. Пацієнтка жива. Безрецидивний період 19 місяців.

Швидка відповідь на радіохірургічне лікування гліобластоми дикого типу (порівняно з пухлинами мутантного типу) можливо зумовлена більшою тропністю до радіосенсибілізаторів більш агресивних та гіпоксичних пухлин.

Важливим моментом динамічного МРТ спостереження як з точки зору ранньої (швидкої) відповіді на радіохірургічне лікування, так і з точки зору предикторів успішності лікування гліобластом, була оцінка показників проміжної гіпоксії за даними коефіцієнта вимірювання дифузії (ADC) (табл. 4).

A significant decrease in the volume of multiform hypoxic GBM (by 78,6%) 3 weeks after SRS with hypoxic radiosensitization with naxogin (nimorazole) was determined in this case, and the complete response – 12 weeks (3 months) after SRS.

Localization in subcortical brain structures made the treatment more difficult and put in doubt successful prognosis due to apprehension after post-radiation reaction, swelling, and possible radionecrosis. However, the complete response was achieved 3 months later, the tumor was reduced. The female patient is alive. Recurrence-free period – 19 months.

A fast response to the radiosurgical treatment of wild-type glioblastoma (compared to mutant-type tumors) may be caused by greater tropism to radiosensitizers of more aggressive and hypoxic tumors.

An important moment of a dynamic MRT examination from the perspective of early (fast) response to the radiosurgical treatment, as well as from the perspective of predictors of glioblastoma treatment success, was the assessment of the values of intermediate hypoxia by ADC data (Table 4).

Таблиця 4. Динаміка показників ADC у зоні проміжної гіпоксії гліобластоми до та після радіосенсибілізації МТН та НМР
Table 4. Changes of ADC values in the zone of the intermediate hypoxia of glioblastoma before and after the radiosensitization with MTN and NMR

ADC (10^3 мм^2/с) / ADC (10^3 mm^2/s)			
Термін спостереження Observation period	Регресія вогнища Regression of tumor site (n = 13)	Стабільні вогнища Stable tumor sites (n = 5)	Прогресування захворювання Progression of the disease (n = 2)
Перед прийомом МТН або НМР Before intake of MTN or NMR	(1,02 ± 0,06) – (1,14 ± 0,04)	(1,02 ± 0,06) – (1,14 ± 0,04)	(1,02 ± 0,06) – (1,14 ± 0,04)
Після прийому МТН After intake of MTN	(1,18 ± 0,08) – (1,26 ± 0,06)	(1,06 ± 0,05) – (1,16 ± 0,02)	(1,02 ± 0,05) – (1,12 ± 0,02)
Після прийому НМР After intake of NMR	(1,22 ± 0,02) – (1,28 ± 0,08)	(1,08 ± 0,06) – (1,18 ± 0,05)	(1,04 ± 0,04) – (1,14 ± 0,08)

*для x2 test P < 0,05 відмінності є достовірними.
*for x2 test P < 0,05 differences are significant.

За результатами нашої роботи визначено, що ADC у зоні гіпоксії становить (0,6–0,8) х 10^3 мм^2/с; гіпоксичні

Based on the results of our work, it was determined that ADC in the zone of hypoxia was (0,6–0,8) x 10^3 mm^2/s;

пенумбри – (0,9–1,0) х 10^3 мм^2/с; у зоні проміжної гіпоксії – (1,0–1,1) х 10^3 мм^2/с, активного пухлинного росту – (1,2–1,5) х 10^3 мм^2/с; некрозу – (1,8–2,5) х 10^3 мм^2/с. Ми визначили, що проміжна гіпоксія за даними ADC після СРХ підвищується до значень: від (1,18 ± 0,08) – (1,26 ± 0,06) до (1,22 ± 0,02) – (1,28 ± 0,08), що може бути предиктором відповіді на радіохірургічне лікування, тобто прогностичним фактором.

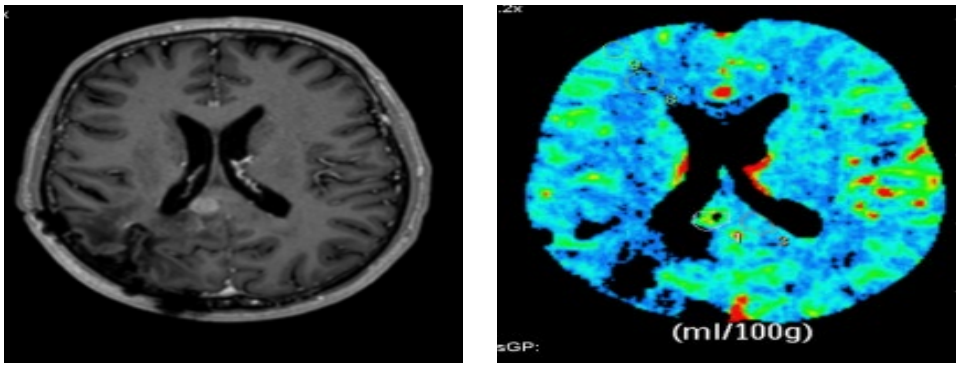
За стабільної відповіді ці показники практично не змінювалися. І навпаки підвищувалися під час прогресування захворювання. Цей показник може бути цінним діагностичним чинником. Ознаки локального рецидиву в основній групі визначалися протягом 12 місяців у 5 пацієнтів (7,5%). У всіх випадках повторно було проведено СРХ (рис. 8).

У даному випадку була проведена СРХ за одну фракцію із радіосенсибілізацією і супутньою хіміотерапією. На V = 2,2 см^3 вогнище рецидиву – 18 Гр. Проведення повторної стереотаксичної радіохірургії на вогнище рецидиву є найбільш ефективним методом лікування і практично безальтернативним. Опромінення всього мозку малоефективне при ГБМ та некоректно при невеликому одиничному осередковому ураженні і загрожує тяжкими когнітивними порушеннями, тоді як СРХ дає швидкий ефект без побічних реакцій. В даному випадку ми разово використовували як радіосенсибілізатор німоразол. Через 6 місяців пухлинне вогнище повністю редукувалося (рис. 9).

hypoxic penumbras – (0,9–1,0) x 10^3 mm^2/s; in the zone of intermediate hypoxia – (1,0–1,1) x 10^3 mm^2/s, in the zone of active tumor growth – (1,2–1,5) x 10^3 mm^2/s; in the zone of necrosis – (1,8–2,5) x 10^3 mm^2/s. We discovered that the intermediate hypoxia according to ADC data after SRS increased to the following values: from (1,18 ± 0,08) – (1,26 ± 0,06) to (1,22 ± 0,02) – (1,28 ± 0,08), which can be a predictor of the response to the radiosurgical treatment, in other words the prognostic factor.

These values almost didn't change in stable response. Conversely, they increased during the progression of the disease. This value can be a valuable diagnostic factor. The signs of local recurrence in the treatment group were determined during 12 months in 5 patients (7,5%). SRS was performed for a second time in all cases (Fig. 8).

One-fraction SRS with radiosensitization and concomitant chemotherapy was performed in this case. Per V = 2,2 cm^3 recurrence site – 18 Gy. Performing repeated SRS on the recurrence site is the most effective method of treatment and has almost no alternatives. Irradiation of the whole brain is ineffective in GBM and inappropriate in a small single site of damage, and may cause severe cognitive impairments, whereas SRS has an immediate effect without side reactions. In this case we used nimorazole as a radiosensitizer for one time. The tumor site completely reduced in 6 months (Fig. 9).



(1) (2)

Рис. 8. Хвора 51 рік. Повторна СРХ. Стан після видалення ГБМ і проведення СРХ. Локальний рецидив через 12 місяців. МРТ (1) – вогнище пухлинного рецидиву у медіальній стінці правого бічного шлуночка. (2) – КТ-перфузія (зображення об'єму кровотоку) також демонструє вогнище рецидиву гліобластоми
Fig. 8. 51-year-old female patient. Repeated SRS. Condition after the removal of GBM and performance of SRS. Local recurrence 12 months later. MRT (1) – tumor site of recurrence in the medial wall of the right lateral ventricle. (2) – CT-perfusion (image of blood flow volume) also demonstrates the tumor site of glioblastoma recurrence

Ознаки локального рецидиву у контрольній групі визначалися протягом 12 місяців у 8 пацієнтів (20,0%). У 4 випадках була повторно проведена СРХ, у 2 – хірургічна резекція, та у 2 – опромінення всього головного мозку.

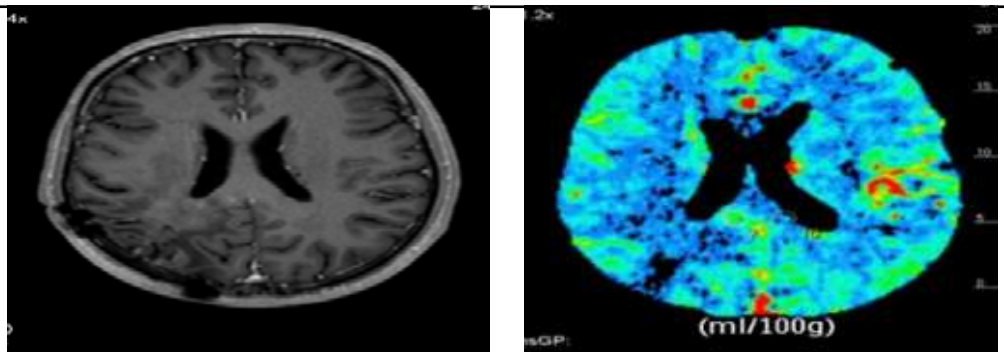
Показники статистичного аналізу (за методом Kaplan–Meier) доводять, що запропонований метод лікування демонструє достовірно значущі відмінності безрецидивного та загального виживання при радіохірургії гліобластом у пацієнтів основної та контрольної груп (рис. 10 та 11).

І нам здається, що актуально продовжувати розпочату тему радіохірургічного лікування гліобластоми з використанням радіосенсибілізації.

The signs of local recurrence in the control group were being determined in 8 patients (20,0%) in 8 patients. SRS was performed repeatedly in 4 cases, surgical resection – in 2 cases, and irradiation of the whole brain – in 2 cases.

The values of statistical analysis (by Kaplan–Meier method) prove that the suggested method of treatment demonstrates significant differences between recurrence-free and overall survival in radiosurgery of glioblastomas in the patients of treatment and control groups (Fig. 10 and 11).

It sems to us that it is important to continue studying the started topic of radiosurgical treatment of glioblastoma with the use of radiosensitization.



(1) (2)

Рис. 9. Та ж хвора. Стан після СРХ рецидиву ГБМ через 6 місяців. (1) – МРТ Т133 з контрастуванням. (2) – КТ-перфузія (показники об'єму та швидкості мозкового кровообігу). Осередок не візуалізується в програмі Т1ВІ після контрастування, показники обсягу і швидкості кровотоку низькі – гіпоперфузія. Подальший безрецидивний період – 11 місяців
Fig. 9. The same female patient. Condition after SRS of GBM recurrence 6 months later.
(1) – contrast-enhanced MRT T1-weighted image. (2) – CT-perfusion (indicators of the volume and speed of cerebral blood circulation). The site wasn't visualized in T1-weighted image program after contrasting,
the values of volume and velocity of blood flow were low – hypoperfusion. Further recurrence-free period – 11 months

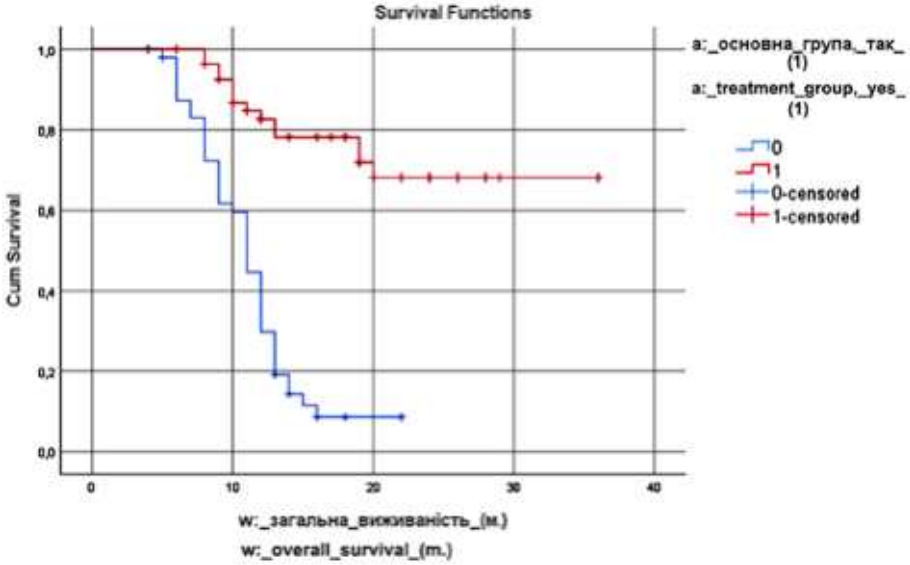


Рис. 10. Загальне виживання в основній та контрольній групах
Fig. 10. Overall survival in treatment and control groups

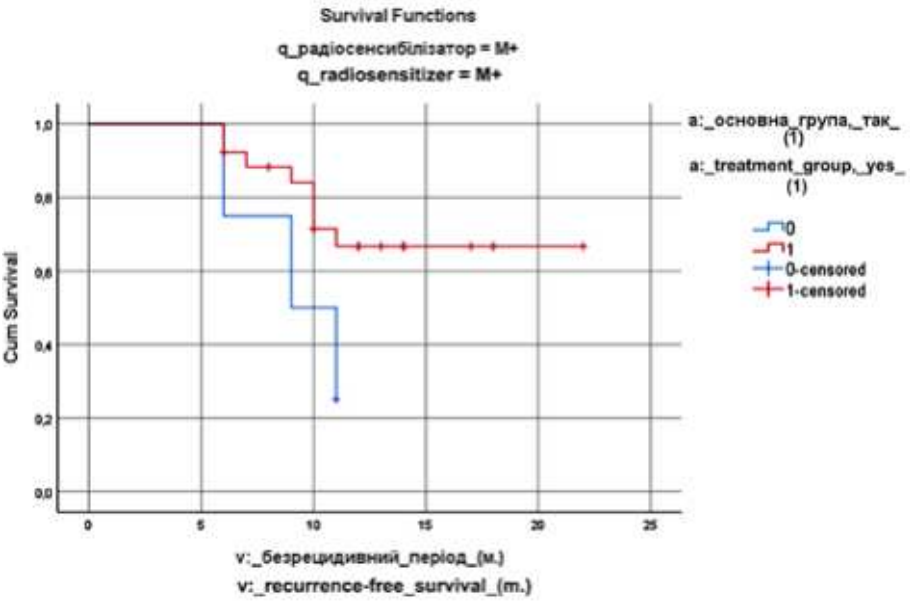


Рис. 11. Безрецидивне виживання в основній та контрольній групах
Fig. 11. Recurrence-free survival in treatment and control groups

ВИСНОВКИ

Радіосенсибілізація при проведенні СРХ гіпоксичних радіорезистентних гліобластом, покращує на 53,3% показники загального та на 24,8% безрецидивного виживання.

Німоразол та метронідазол є потужними радіосенсибілізаторами, які підвищують радіочутливість пухлинних клітин шляхом збільшення кисневої насиченості гіпоксичних клітин.

Для визначення показань щодо проведення СРХ з радіосенсибілізацією та термінів проведення сеансу СРХ обов'язково потрібно враховувати результат кисневої проби (ступінь насиченості пухлини киснем), пік інтенсивності сигналу в зоні активного росту пухлини та пік насиченості всього об'єму пухлини.

Ми вважаємо за перспективне подальше вивчення радіохірургічного лікування гліобластом залежно від молекулярної структури з використанням гіпоксичних радіосенсибілізаторів з кисневою пробою та використанням показників МРТ – ADC та BOLD

CONCLUSIONS

Radiosensitization improves rates of overall survival by 53,3% and recurrence-free survival by 24,8% in performing SRS of hypoxic radioresistant glioblastomas.

Nimorazole and metronidazole are powerful radiosensitizers which increase radiosensitivity of tumor cells through enhancing oxygen saturation of hypoxic cells.

In order to determine indications for performing SRS with radiosensitization and periods for performing an SRS session we must take into consideration the result of an oxygen test (level of oxygen saturation of the tumor), the peak of signal intensity in the zone of active tumor growth and the peak of saturation of the whole tumor volume.

We consider it promising to continue studying radiosurgical treatment depending on molecular structures with the use of hypoxic radiosensitizers with oxygen test, and the use of MRT-ADC and BOLD values.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Stummer W., Novotny A., Stepp H., Goetz C., Bise K., Reulen H.J. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. *Journal of neurosurgery.* 2000. Vol. 93(6). P. 1003–1013. DOI: https://doi.org/10.3171/jns.2000.93.6.1003
2. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England journal of medicine.* 2005. Vol. 352(10). P. 987–996. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330
3. Herrlinger U., Tzaridis T., Mack F. et al. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019. Vol. 393(10172). P. 678–688. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31791-4
4. Asquith J.C., Foster J.L., Wilson R.L. Metronidazole («Flagyl»). A radiosensitizer of hypoxic cells. *The British journal of radiology.* 1974. Vol. 47(560). P. 474–481. DOI: https://doi.org/10.1259/0007-1285-47-560-474
5. Urtasun R., Band P., Chapman J.D., Feldstein M.L., Mielke B., Fryer C. Radiation and high-dose metronidazole in supratentorial glioblastomas. *The New England journal of medicine*. 1976. Vol. 294(25). P. 1364–1367. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJM197606172942503
6. Fulton D.S., Urtasun R.C., Shin K.H. et al. Misonidazole combined with hyperfractionation in the management of malignant glioma. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 1984. Vol. 10(9). P. 1709–1712. DOI: https://doi.org/10.1016/0360-3016(84)90533-9
7. Stadler B., Karcher K.H., Kogelnik H.D., Szepesi T. Misonidazole and irradiation in the treatment of high-grade astrocytomas: further r eport of the Vienna study group. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 1984. Vol. 10(9). P: 1713–1717. DOI: https://doi.org/10.1016/0360-3016(84)90534-0
8. Overgaard J. Hypoxic modification of radiotherapy in squamous cell carcinoma of the head and neck – a systematic review and meta-analysis. *Radiotherapy and oncology.* 2011. Vol. 100(1). P. 22–32. DOI: https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.03.004
9. Coleman N.C., Noll L., Riese N., Buswell L., Howes A.E., Loeffler J.S. et al. Final report of the phase I trial of continuous infusion etanidazole (SR 2508): a radiation therapy oncology group study. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 1992. Vol. 22(3). P. 577–580. DOI: https://doi.org/10.1016/0360-3016(92)90880-q
10. Riese N.E., Loeffler J.S., Wen P., Alexander E., Black P.M.L., Coleman C.N. A phase I study of etanidazole and radiotherapy in malignant glioma. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 1994. Vol. 29(3). P. 617–620. DOI: https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)90468-5
11. Marcus K.J., Dutton S.C., Barnes P., Coleman C.N., Pomeroy S.L., Goumnerova L. et al. A phase I trial of etanidazole and hyperfractionated radiotherapy in children with diffuse brainstem glioma. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2003. Vol. 55(5). P. 1182–1185. DOI: https://doi.org/10.1016/s0360-3016(02)04391-2
12. Chang E.L., Loeffler J.S., Riese N.E., Wen P.Y., Alexander E., Black P.M. et al. Survival results from a phase I study of etanidazole

REFERENCES

1. Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Reulen HJ. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. *Journal of neurosurgery.* 2000;93(6):1003–13. (In English). DOI: https://doi.org/10.3171/jns.2000.93.6.1003
2. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England journal of medicine.* 2005;352(10):987–96. (In English). DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330
3. Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F et al. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393(10172):678–88. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31791-4
4. Asquith JC, Foster JL, Wilson RL. Metronidazole («Flagyl»). A radiosensitizer of hypoxic cells. *The British journal of radiology.* 1974;47(560):474–81. (In English). DOI: https://doi.org/10.1259/0007-1285-47-560-474
5. Urtasun R, Band P, Chapman JD, Feldstein ML, Mielke B, Fryer C. Radiation and high-dose metronidazole in supratentorial glioblastomas. *The New England journal of medicine.* 1976;294(25):1364–7. (In English). DOI: https://doi.org/10.1056/NEJM197606172942503
6. Fulton DS, Urtasun RC, Shin KH et al. Misonidazole combined with hyperfractionation in the management of malignant glioma. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 1984;10(9):1709–12. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/0360-3016(84)90533-9
7. Stadler B, Karcher KH, Kogelnik HD, Szepesi T. Misonidazole and i rradiation in the treatment of high-grade astrocytomas: further report of the Vienna study group. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 1984;10(9):1713–7. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/0360-3016(84)90534-0
8. Overgaard J. Hypoxic modification of radiotherapy in squamous cell carcinoma of the head and neck – a systematic review and meta-analysis. *Radiotherapy and oncology.* 2011;100(1):22–32. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.03.004
9. Coleman NC, Noll L, Riese N, Buswell L, Howes AE, Loeffler JS et al. Final report of the phase I trial of continuous infusion etanidazole (SR 2508): a radiation therapy oncology group study. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 1992;22(3):577–80. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/0360-3016(92)90880-q
10. Riese NE, Loeffler JS, Wen P, Alexander E, Black PML, Coleman CN. A phase I study of etanidazole and radiotherapy in malignant glioma. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 1994;29(3):617–20. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)90468-5
11. Marcus KJ, Dutton SC, Barnes P, Coleman CN, Pomeroy SL, Goumnerova L et al. A phase I trial of etanidazole and hyperfractionated radiotherapy in children with diffuse brainstem glioma. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2003;55(5):1182–5. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/s0360-3016(02)04391-2
12. Chang EL, Loeffler JS, Riese NE, Wen PY, Alexander E, Black PM et al. Survival results from a phase I study of etanidazole (SR2508) and

(SR2508) and radiotherapy in patients with malignant glioma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1998. Vol. 40(1). P. 65–70. DOI: https://doi.org/10.1016/s0360-3016(97)00486-0
13. Chakhoyan A., Guillamo J.S., Collet S., Kauffmann F., Delcroix N., Lechapt-Zalcman E. et al. FMISO-PET-derived brain oxygen tension maps: application to glioblastoma and less aggressive gliomas. *Scientific reports*. 2017. Vol. 7(1). P. 1–9. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-017-08646-y
14. Horsman M.R., Overgaard J. The impact of hypoxia and its modification of the outcome of radiotherapy. *Journal of radiation research*. 2016. Vol. 57(1). P. :i90–i98. DOI: https://doi.org/10.1093/jrr/rrw007
15. Colliez F., Neveu M-A., Magat J., Cao Pham T.T., Gallez B., Jordan B.F. Qualification of a noninvasive magnetic resonance imaging biomarker to assess tumor oxygenation. *Clinical cancer research*. 2014. Vol. 20. P. 5403–5411. DOI: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-3434
16. Shah J.L., Li G., Shaffer J.L., Azoulay M.I., Gibbs I.C., Nagpal S. et al. Stereotactic radiosurgery and hypofractionated radiotherapy for glioblastoma. *Neurosurgery*. 2018. Vol. 82. P. 24–34. DOI: https://doi.org/10.1093/neuros/nyx115
17. Fan Q., Tang C.Y., Gu D., Zhu J., Li G., Wu Y. et al. Investigation of hypoxia conditions using oxygen-enhanced magnetic resonance imaging measurements in glioma models. *Oncotarget*. 2017. Vol. 8. P. 31864–31875. DOI: https://doi.org/10.18632/oncotarget.16256
18. O'Connor J.P.B., Boult J.K.R., Jamin Y., Babur M., Finegan K.G., Williams K.J. et al. Oxygen-enhanced MRI accurately identifies, quantifies, and maps tumor hypoxia in preclinical cancer models. *Cancer research*. 2016. Vol. 76. P. 787–795. DOI: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-2062
19. Sun R., Limkin E.J., Vakalopoulou M., Dercle L., Champiat S., Han S.R. et al. A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study. *The Lancet. Oncology*. 2018. Vol. 19. P. 1180–1191. DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30413-3
20. Prasanna P., Patel J., Partovi S., Madabhushi A., Tiwari P. Radiomic features from the peritumoral brain parenchyma on treatment-naïve multi-parametric MR imaging predict long versus short-term survival in glioblastoma multiforme: Preliminary findings. *European radiolog*. 2017. Vol. 27. P. 4188–4197. DOI: https://doi.org/10.1007/s00330-016-4637-3
21. McGarry S.D., Hurrell S.L., Kaczmarowski A.L., Cochran E.J., Connelly J., Rand S.D. et al. Magnetic resonance imaging-based radiomic profiles predict patient prognosis in newly diagnosed glioblastoma before therapy. *Tomography*. 2016. Vol. 2. P. 223–228. DOI: https://doi.org/10.18383/j.tom.2016.00250
22. Van der Heijden M., de Jong M.C., Verhagen C.V.M., de Roest R.H., Sanduleanu S., Hoebers F. et al. Acute hypoxia profile is a stronger prognostic factor than chronic hypoxia in advanced stage head and neck cancer patients. *Cancers*. 2019. Vol. 11. 583 p. DOI: https://doi.org/10.3390/cancers11040583

radiotherapy in patients with malignant glioma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1998;40(1):65–70. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/s0360-3016(97)00486-0
13. Chakhoyan A, Guillamo JS, Collet S, Kauffmann F, Delcroix N, Lechapt-Zalcman E et al. FMISO-PET-derived brain oxygen tension maps: application to glioblastoma and less aggressive gliomas. *Scientific reports*. 2017;7(1):1–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-017-08646-y
14. Horsman MR, Overgaard J. The impact of hypoxia and its modification of the outcome of radiotherapy. *Journal of radiation research*. 2016;57(1)::i90–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1093/jrr/rrw007
15. Colliez F, Neveu M-A, Magat J, Cao Pham TT, Gallez B, Jordan BF. Qualification of a noninvasive magnetic resonance imaging biomarker to assess tumor oxygenation. *Clinical cancer research*. 2014;20:5403–11. (In English). DOI: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-3434
16. Shah JL, Li G, Shaffer JL, Azoulay MI, Gibbs IC, Nagpal S et al. Stereotactic radiosurgery and hypofractionated radiotherapy for glioblastoma. *Neurosurgery*. 2018;82:24–34. (In English). DOI: https://doi.org/10.1093/neuros/nyx115
17. Fan Q, Tang CY, Gu D, Zhu J, Li G, Wu Y et al. Investigation of hypoxia conditions using oxygen-enhanced magnetic resonance imaging measurements in glioma models. *Oncotarget*. 2017;8:31864–75. (In English). DOI: https://doi.org/10.18632/oncotarget.16256
18. O'Connor JPB, Boult JKR, Jamin Y, Babur M, Finegan KG, Williams KJ et al. Oxygen-enhanced MRI accurately identifies, quantifies, and maps tumor hypoxia in preclinical cancer models. *Cancer research*. 2016;76:787–95. (In English). DOI: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-2062
19. Sun R, Limkin EJ, Vakalopoulou M, Dercle L, Champiat S, Han SR et al. A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study. *The Lancet. Oncology*. 2018;19:1180–91. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30413-3
20. Prasanna P, Patel J, Partovi S, Madabhushi A, Tiwari P. Radiomic features from the peritumoral brain parenchyma on treatment-naïve multi-parametric MR imaging predict long versus short-term survival in glioblastoma multiforme: Preliminary findings. *European radiolog*. 2017; 27:4188–97. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s00330-016-4637-3
21. McGarry SD, Hurrell SL, Kaczmarowski AL, Cochran EJ, Connelly J, Rand SD et al. Magnetic resonance imaging-based radiomic profiles predict patient prognosis in newly diagnosed glioblastoma before therapy. *Tomography*. 2016;2:223–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.18383/j.tom.2016.00250
22. Van der Heijden M, de Jong MC, Verhagen CVM, de Roest RH, Sanduleanu S, Hoebers F et al. Acute hypoxia profile is a stronger prognostic factor than chronic hypoxia in advanced stage head and neck cancer patients. *Cancers*. 2019;11:583. (In English). DOI: https://doi.org/10.3390/cancers11040583

Перспективи подальших досліджень / Prospects for further research

Подальше дослідження проведення стереотаксичної радіохірургії при гліобластомах та шляхи подолання гіпоксичної радіорезистентності даної пухлини.

It is necessary to perform stereotaxic radiosurgery in glioblastomas in further research, and to search for the new ways of overcoming hypoxic radioresistance of the given tumor.

Конфлікт інтересів / Conflict of interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

The authors state 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

Грязов Андрій Борисович – доктор медичних наук, лікар-радіолог Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. академіка А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України»; вул. Майбороди, буд. 32, м. Київ, Україна, 04050;
e-mail: grandoc61@gmail.com
моб.: +38 (097) 280-71-50
Внесок автора: *розробка дизайну дослідження, аналіз та інтерпретація даних.*

Griazov Andrii Borysovych – Doctor of Medical Sciences, Radiologist of State Organization «Romodanov Neurosurgery Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 32, Mayboroda Str., Kyiv, Ukraine, 04050;
e-mail: grandoc61@gmail.com
tel.: +38 (097) 280-71-50
Author's contribution*: developing the design of the research, data analysis and interpretation.*

Грязов Андрій Андрійович – лікар з променевої терапії Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. академіка А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України»; вул. Майбороди, буд. 32, м. Київ, Україна, 04050. Аспірант кафедри ядерної медицини, радіаційної онкології та радіаційної безпеки Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України; вул. Дорогожицька, буд. 9, м. Київ, Україна, 04112;
e-mail: precisemaningame@gmail.com
моб.: +38 (096) 197-60-54
+38 (093) 054-08-95
Внесок автора: *розробка дизайну дослідження, аналіз та інтерпретація даних, написання тексту статті.*

Griazov Andrii Andriyovych – Radiation Oncologist of State Organization «Romodanov Neurosurgery Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 32, Mayboroda Str., Kyiv, Ukraine, 04050; Postgraduate Student of Department of Nuclear Medicine, Radiation Oncology and Radiation Safety of State Institution «Shupyk National Healthcare University of the Ministry of Health of Ukraine»; 9, Dorogozhytska Str., Kyiv, Ukraine, 04112;
e-mail: precisemaningame@gmail.com
tel.: +38 (096) 197-60-54
+38 (093) 054-08-95
Author's contribution: *developing the design of the research, data analysis and interpretation, writing the article.*

Гридіна Ніна Яківна – кандидат медичних наук, завідувачка лабораторії експериментальної нейрохірургії, лікар-педіатр, провідний науковий співробітник Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. академіка А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України»; вул. Майбороди, буд. 32, м. Київ, Україна, 04050;
e-mail: gridinanina@ukr.net
моб.: +38 (067) 244-79-97
Внесок автора: *збір, обробка, аналіз інформації.*

Grydina Nina Yakivna – Head of Laboratory of Experimental Neurosurgery, Pediatric Physician, Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of State Organization «Romodanov Neurosurgery Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 32, Mayboroda Str., Kyiv, Ukraine, 04050;
e-mail: gridinanina@ukr.net
tel.: +38 (067) 244-79-97
Author's contribution: *collecting, processing and analyzing information.*

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; пр. Перемоги, буд. 37-А, м. Київ, Україна, 03056;
e-mail: stuley.volodymyr@lll.kpi.ua
моб.: +38 (067) 614-52-51
Внесок автора: *статистичне опрацювання отриманих даних.*

Stuley Volodymyr Anatoliyovych – Candidate of Physical and Mathematica Sciences (1990), PhD (1994), Associate Professor of Department of Artificial Intelligence of Educational 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; 37-A, Peremohy Ave., Kyiv, Ukraine, 03056;
e-mail: stuley.volodymyr@lll.kpi.ua
tel.: +38 (067) 614-52-51
Author's contribution: *statistical processing the obtained data.*

Рукопис надійшов *Manuscript was received* 15.05.2022	Отримано після рецензування *Received after review* 14.06.2022	Прийнято до друку *Accepted for printing* 15.06.2022	Опубліковано *Published* 30.06.2022

Український радіологічний та онкологічний журнал. 2022. Т. 30. № 2. С. 41–49
Ukrainian journal of radiology and oncology. 2022;30(2):41–49

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

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.41-49
УДК: 615.849:616.314

Прогностичне значення лімфоваскулярної інвазії у хворих на м'язево-інвазивний рак сечового міхура

Сакало А.В.[1], ORCID: 0000-0001-5957-2562, e-mail: anatoliisakalo@gmail.com
Гацерелія З.В.[2], ORCID: 0000-0003-3705-7054, e-mail: zurab2930@gmail.com
Сакало В.С.[1], ORCID: 0000-0002-8340-6895, e-mail: valerii.sakalo.si@gmail.com

[1]*Державна установа «Інститут урології ім. академіка О.Ф. Возіанова Національної академії медичних наук України», Київ, Україна*
[2]*Комунальне некомерційне підприємство «Київський міський клінічний онкологічний центр», Київ, Україна*

Prognostic value of lymphovascular invasion in patients with muscle-invasive bladder cancer

Sakalo A.V.[1], ORCID: 0000-0001-5957-2562, e-mail: anatoliisakalo@gmail.com
Gatserelia Z.V.[2], ORCID: 0000-0003-3705-7054, e-mail: zurab2930@gmail.com
Sakalo V.S.[1], ORCID: 0000-0002-8340-6895, e-mail: valerii.sakalo.si@gmail.com

[1]*State Institution «Academician O.F. Vozianov Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine*
[2]*Communal Non-Commercial Enterprise «Kyiv City Clinical Oncology Center», Kyiv, Ukraine*

Ключові слова:

м'язево-інвазивний рак сечового міхура, бімодальна терапія, органозберігаюче лікування, парціальна цистектомія, хіміотерапія, лімфоваскулярна інвазія, канцер-специфічна та загальна виживаність.

Для кореспонденції:

Гацерелія Зураб Валер'янович
Комунальне некомерційне підприємство «Київський міський клінічний онкологічний центр», відділення онкоурології;
вул. Верховинна, буд. 69, м. Київ, Україна, 03115;
e-mail: zurab2930@gmail.com

© *Сакало А.В., Гацерелія З.В., Сакало В.С., 2022*

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Рак сечового міхура займає 9 місце за поширеністю серед онкологічних захворювань та 2 серед злоякісних пухлин сечостатевої системи. Операції з видалення сечового міхура значно знижують якість життя хворих та сприяють появі післяопераційних ускладнень, які можуть стати причиною смерті хворого протягом першого року після операції. Наряду з видаленням органа при м'язево-інвазивному раку сечового міхура (МІРСМ) можуть бути впроваджені органозберігаючі операції на сечовому міхурі, що є альтернативою радикальній цистектомії.
Мета роботи. Порівняння результатів лікування пацієнтів з МІРСМ та наявністю лімфоваскулярної інвазії (ЛВІ) в первинній пухлині в двох групах: після радикальної цистектомії з ілеоцистонеопластикою та парціальної цистектомії із ад'ювантною хіміотерапією (ХТ).
Матеріали та методи. У залежності від методу лікування пацієнтів було розподілено на 2 групи. В 1 групу увійшли 46 (42,4%) пацієнтів, яким була проведена парціальна цистектомія з ад'ювантною ХТ; у 2 – 63 (57,6%) пацієнти після радикальної цистектомії з ілеоцистонеопластикою або уретерокутанеостомією. Критерії відбору пацієнтів для збереження сечового міхура були загально рекомендовані. Загальну виживаність, канцер-специфічну та безрецидивну виживаність оцінювали за методом Каплана–Майєра. Медіана віку пацієнтів першої групи становила 55 (діапазон 48–65 років) років, у другій – 60 (55–71 років).
Результати та їх обговорення. Отримані дані свідчать, що за п'ятирічний термін спостереження онкологічні результати лікування в двох групах вірогідно не відрізняються, але, враховуючи значно кращу якість життя в групах органозберігаючого лікування, можливо стверджувати, що бімодальна терапія МІРСМ у відібраних пацієнтів виправдана. ЛВІ була незалежним предиктором як рецидиву захворювання, так і канцер-специфічної виживаності. Пацієнти, які отримували комплексну терапію в представлених дослідженнях, демонстрували задовільну канцер-специфічну та загальну виживаність.
Висновки. У хворих з позитивною ЛВІ при МІРСМ використання органозберігаючого лікування з ад'ювантною хіміотерапією дозволяє досягти співставних онкологічних результатів в порівнянні з радикальною цистектомією.
Враховуючи суттєві переваги органозберігаючого лікування перед цистектомією з різними методами деривації сечі, запропонована лікувальна тактика є альтернативою цистектомії.

Для цитування:

Сакало А.В., Гацерелія З.В., Сакало В.С. Прогностичне значення лімфоваскулярної інвазії у хворих на м'язево-інвазивний рак сечового міхура. *Український радіологічний та онкологічний журнал.* 2022. Т. 30. № 2. С. 41–49. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.41-49

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

Key words:

muscle-invasive bladder cancer, bimodal therapy, organ-sparing treatment, partial cystectomy, chemotherapy, lymphovascular invasion, cancer-specific and overall survival rate.

For correspondence:

Gatserelia Zurab Valerianovich
Communal Non-Commercial Enterprise «Kyiv City Clinical Oncology Center», Department of Urologic Oncology;
69, Verkhovynna Str., Kyiv, Ukraine, 03115;
e-mail: zurab2930@gmail.com

© *Sakalo A.V., Gatserelia Z.V., Sakalo V.S., 2022*

ABSTRACT

Background. Bladder cancer ranks 9 in prevalence among malignancies and 2 among malignant tumors of the human urogenital tract. Removal of the bladder together with a tumor significantly reduces the quality of patients' life and contributes to the emergence of postoperative complications that can lead to the patient's death during the first year after the surgery. Along with radical methods of removing muscle-invasive bladder cancer (MIBC), organ-sparing operations can be performed, which can be an effective alternative to radical cystectomy.
Purpose of study was to compare the results of treatment of MIBC with presence of lymphovascular invasion (LVI) in the primary tumor in two groups: after radical cystectomy with ileocystoneoplasty and partial cystectomy (PC) with adjuvant chemotherapy.
Materials and methods. Depending on the method of treatment, patients were divided into 2 groups. The 1st group included 46 (42,4%) patients who underwent PC with adjuvant chemotherapy; 2nd group – 63 (57,6%) patients after radical cystectomy with ileocystoneoplasty or ureterocutaneostomy. Patient selection criteria for bladder preservation were generally recommended. Overall survival, cancer-specific and recurrence-free survival rates were evaluated according to the method of Kaplan–Meier. The median age of patients in the 1st group was 55 (48–65 years), in the 2nd – 60 (55–71 years).
Results. The obtained data show that during 5-year follow-up period, the oncological results of the treatment of 2 groups have no significant difference, but taking into account significantly better quality of life of patients who underwent organ-preserving treatment, it is possible to claim that the use of bimodal therapy of MIBC in selectively chosen patients is justified. LVI was an independent predictor of both disease recurrence and cancer-specific survival rates. Patients who received complex therapy in presented studies demonstrated satisfactory cancer-specific and overall survival rates.
Conclusions. The use of organ-preserving treatment with adjuvant chemotherapy in patients with MIBC and positive LVI allows the oncological results, which are comparable to radical cystectomy, to be achieved.
Taking into consideration significant advantages of organ-preserving treatment compared with radical cystectomy with various methods of urine derivation, the proposed treatment strategy is an appropriate alternative to radical cystectomy.

For citation:

Sakalo AV, Gatserelia ZV, Sakalo VS. Prognostic value of lymphovascular invasion in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2022;30(2):41–49. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.41-49

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.06 «Урологія» лікаря хірурга-онколога Київського міського клінічного онкологічного центру, заочного аспіранта відділу онкоурології Державної установи «Інститут урології ім. академіка О.Ф. Возіанова Національної академії медичних наук України» Гацерелії З.В. «Парціальна цистектомія з хіміопроменевою терапією при м'язево-інвазивному раку сечового міхура», шифр теми: ВК.92, прикладна, термін виконання: 2018–2022 рр., керівник – завідувач відділу онкоурології Державної установи «Інститут урології ім. академіка О.Ф. Возіанова Національної академії медичних наук України», доктор медичних наук, професор В.С. Сакало.

Relationship with academic programs, plans and themes

The article is a fragment of the thesis for the degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.06 «Urology» of surgical oncologist of Kyiv City Clinical Oncology Center, post-graduate student of the Department of Urologic Oncology of the State Institution «Academician O.F. Vozianov Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» Hatsereliia Z.V., «Partial cystectomy with chemoradiation therapy for muscle invasive bladder cancer», code: ВК.92, applied, performance period: 2018–2022, led by Head of the Department of Urologic Oncology of the State Institution «Academician O.F. Vozianov Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Doctor of Medical Sciences, Professor V.S. Sakalo.

ВСТУП

Наявність лімфоваскулярної інвазії (ЛВІ) у первинній пухлині у хворих на рак сечового міхура (РСМ) є прогностично несприятливим фактором, що впливає на виживаність та погіршує прогноз після хірургічного лікування. Негативне прогностичне значення ЛВІ в пухлині визначено для категорії Т1 первинної пухлини та після хірургічного лікування в об'ємі трансуретральної резекції (ТУР) сечового міхура [1]. Так за наявності

INTRODUCTION

The presence of lymphovascular invasion (LVI) in a primary tumor in the patients with bladder cancer is a prognostically unfavorable factor which affects survival rate and worsens prognosis after surgical treatment. The negative prognostic value of LVI in the tumor is determined for T1 category of the primary tumor and after transurethral resection (TUR) of the bladder [1]. Also, if LVI and/or other unfavorable factors (BCG – refractivity,

ЛВІ та/або інших несприятливих факторів (BCG – рефрактерність, інвазія простатичного відділу уретри та неуротеліальна морфологічна будова) формується підгрупа дуже високого ризику рецидиву та є підґрунтям до виконання цистектомії при м'язево-неінвазивному РСМ [2].

Прогностична цінність фактора валідована на значною за об'ємом вибіркою (4257 хворих) у когортному дослідженні при використанні радикальної цистектомії (РЦ) та тазової лімфаденектомії – при стандартному мультиваріантному аналізі доведено вірогідний вплив фактора на показники канцер-специфічної виживаності та вірогідності рецидиву, при цьому наявність предиктора є більш суттєвою для хворих з відсутністю метастатичного ураження тазових лімфовузлів [3].

ЛВІ визначається при морфологічному дослідженні пухлини як скупчення пухлинних клітин всередині дрібних судин та є морфологічним еквівалентом феномену мікрометастазування, тому, гіпотетично, проведення системної хіміотерапії в ад'ювантному/неоад'ювантному режимах у пацієнтів з ЛВІ+ може покращити канцер специфічні показники лікування [4].

Метою дослідження було порівняння результатів лікування пацієнтів з МІРСМ та наявністю ЛВІ в первинній пухлині в двох групах: після радикальної цистектомії з ілеоцистонеопластикою та парціальної цистектомії (ПЦ) із ад'ювантною хіміотерапією.

invasion of prostatic urethra, and non-urothelial morphological structure) are present, the subgroup of a very high risk of recurrence is formed, and it is the basis for performing cystectomy in muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) [2].

The prognostic value of the factor is validated in the cohort study 4257 patients with the use of radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy. Standard multivariant analysis has proved significant influence of the factor on the cancer-specific survival rate and chance of a recurrence, in addition, the presence of predictor is more significant for patients with the absence of metastatic lesion of pelvic lymph nodes [3].

LVI is determined morphologicaly as a cluster of tumor cells inside the small vessels, and it is a morphological equivalent of micrometastasis phenomenon, therefore, hypothetically, performing systematic chemotherapy (CT) in adjuvant/neoadjuvant regiments in patients with LVI+ may increase cancer-specific values of treatment [4].

The objective of our study was to compare the results of treatment of patients with MIBC and the presence of lymphovascular invasion (LVI) in the primary tumor in two groups: after radical cystectomy with ileocystoneoplasty and partial cystectomy with adjuvant CT.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено ретроспективне дослідження 109 хворих на м'язево-інвазивний рак сечового міхура, що проходили органозберігаюче комплексне лікування в Київському міському клінічному онкологічному центрі, який є базою Державної установи «Інститут урології ім. академіка О.Ф. Возіанова Національної академії медичних наук України», з 2008 по 2018 рр. В процесі дослідження післяопераційних гістологічних препаратів видалених пухлин було додатково визначено наявність лімфоваскулярної інвазії.

Пацієнтів з наявністю ЛВІ в залежності від методу лікування розподілено на дві групи: в 1-шу увійшло 46 хворих (42,4%) після парціальної цистектомії з тазовою лімфаденектомією та ад'ювантної хіміотерапії та у 2-гу – 63 (57,6%) хворих після радикальної цистектомії з ілеоцистонеопластикою або уретерокутанеостомією.

Згідно з дизайном дослідження в першій групі планувалось проведення до 6 курсів ад'ювантної ХТ за схемою – цисплатин 70 мг/м^2 в 1-й день + гемцитабін 1000 мг/м^2 в 1-й, 8-й,15-й день, інтервал між циклами 21 день, повний обсяг лікування отримало лише 18 (39,1%) хворих, у інших проведено 2–5 курсів лікування – залежно від ступеня вираженості ускладнень. Відмовою від продовження ХТ слугували ускладнення 3 – 4 ступеня токсичності (CTCAE version 4) – переважно панцитопенія, анемія, нудота, блювання, збільшення рівня креатиніну/сечовини), більшість пацієнтів 24 (52%) отримало 3 – 4 курси ХТ.

Розподіл пацієнтів за TNM-класифікацією такий: у 1-й групі T2a-T2b – 26 (56,5%), T3a-T3b – 20 (43,5%), у 2-й групі – T2a-T2b – 36 (57,2%), T3a-T3b – 27 (42,8%).

Медіана розмірів первинної пухлини становили у пацієнтів 1-ї групи 28,6 мм, у 2-й групі – 68,2 мм.

У всіх пацієнтів морфологічно було підтверджено уротеліальну карциному різного ступеня диференціювання пухлини: у 1-й групі з помірним ступенем (G2) –

MATERIALS AND METHODS

A retrospective study of 109 patients with MIBC was conducted. The patients were undergoing organ-preserving complex treatment from 2008 to 2018 in Kyiv City Clinical Oncology Center, which is the base of State Institution «Academician O.F. Vozianov Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine». Postoperative pathomorphological examinations of removed tumors allowed the presence of lymphovascular invasion to be additionally determined.

The patients with the presence of LVI were divided into 2 groups according to the method of treatment: the first group consisted of 46 patients (42,4%) after partial cystectomy with pelvic lymphadenectomy and adjuvant CT and the second one consisted of 63 (57,6%) of patients after radical cystectomy with ileocystoneoplasty or ureterocutaneostomy.

In concordance with the design of the research, delivery of up to 6 courses of adjuvant CT was planned according to the following schedule: cisplatin 70 mg/m^2 in on the 1st day + gemcitabine 1000 mg/m^2 on the 1st, 8th, 15th days, interval between the cycles – 21 days. Only 18 (39,1%) patients underwent full course of treatment, others received only 2 to 5 courses of treatment depending on the severity of complications. The reasons for quitting further CT courses were the complications of 3 – 4 degree of toxicity (CTCAE version 4) – mostly pancytopenia, anemia, nausea, vomiting, increase in the level of creatinine/urea, most patients (24; 52%) underwent 3 – 4 courses of CT.

According to TNM-classifi-cation the patients: in the 1st group T2a-T2b – 26 (56,5%), T3a-T3b – 20 (43,5%), in the 2nd group – T2a-T2b – 36 (57,2%), T3a-T3b – 27 (42,8%).

The median of primary tumor size was 28,6 mm in the patients of the 1st group, 68,2 mm in the patients of the 2nd group.

28 (60,9%), низьким (G3) – 18 (39,1%), у 2-й групі з помірним ступенем (G2) – 35 (55,6%), низьким (G3) – 26 (44,4%) пацієнтів. До операції в усіх випадках проведено МСКТ/МРТ) та ТУР біопсію сечового міхура, іноді обстеження доповнювали ПЕТ-КТ.

Використано такі критерії відбору пацієнтів для органозберігаючого лікування: розмір пухлини не більше 6 см, відсутність carcinoma in situ у неураженій частині сечового міхура, відсутність білатерального гідронефрозу, клінічна відсутність метастазів у регіонарних та віддалених лімфовузлах (за КТ і/або МРТ), локалізація пухлини на бічних стінках і дні сечового міхура. Пацієнти були поінформовані про переваги та недоліки парціальної та радикальної цистектомії.

Найчастішими післяопераційними ускладненнями у 1-й групі були лімфорея – 7 (15,22%), гострий обструктивний пієлонефрит, який потребував установки перкутанної нефростоми – 4 (8,7%) та часткова неспроможність швів стінки сечового міхура – 5 (10,87%). У 2-й групі найчастішими ускладненнями були гострий пієлонефрит – 15 (23,81%), динамічна кишкова непрохідність – 3 (4,76%), погіршення проявів хронічної ниркової недостатності – 3 (4,76%), неспроможність резервуарно-уретрального анастомозу – 2 (3,17%), лімфорея – 11 (17,46%).

Загальну, канцер-специфічну та безрецидивну виживаність розраховували за методом Каплана–Майєра. В якості подій для побудови графіків Каплана–Майєра розглядали термін від операції до діагностики рецидиву та інтервал від дати операції до смерті від прогресування основного захворювання або інших причин. Для подання даних застосовували медіану та інтерквартільний розмах.

Характеристики пацієнтів надано в табл. 1.

Urothelial carcinoma of various grades of tumor differentiation was morphologically confirmed: in the 1st group with moderate grade (G2) – 28 (60,9%), with low grade (G3) – 18 (39,1%), in the 2nd group with moderate grade (G2) – 35 (55,6%), with low grade (G3) – 26 (44,4%) patients. MSCT/MRT and TUR biopsy of the bladder was performed in all patients before the surgery, sometimes PET-CT was additionally performed.

The following criteria for selecting patients for organ-preserving treatment were used: tumor size – not more than 6 cm, absence of carcinoma in the healthy part of the bladder, absence of bilateral hydronephrosis, clinical absence of metastases in regional and distant lymph modes (according to CT and/or MRT), localization of the tumor on the side walls or at the bottom of the bladder. The patients were informed about advantages and disadvantages of partial and radical cystectomy.

The most common postoperative complications in the 1st group were the following: lymphorrhagia – 7 cases (15,22%), acute obstructive pyelonephritis which demanded percutaneous nephrostome – 4 (8,7%), and partial failure of the bladder wall sutures – 5 (10,87%). In the 2nd group the most common complications were acute pyelonephritis – 15 (23,81%), dynamic bowel obstruction – 3 (4,76%), worsening of manifestations of chronic kidney failure – 3 (4,76%), failure of reservoir-urethral anastomosis – 2 (3,17%), lymphorrhagia – 11 (17,46%).

Overall survival, cancer-specific and recurrence-free survival rates were evaluated according to the method of Kaplan–Meier. The period from the surgery to the diagnostics of recurrence and the interval from surgery date to the death from progression or other reasons were chosen as the events for Kaplan–Meier analysis. Median and interquartile range were used to demonstrate the data.

The characteristics of the patients are given in Table 1.

Таблиця1. Характеристика хворих на МІРСМ
Table 1. Characteristics of the patients with MIBC

Досліджуваний фактор Examined factor		Кількість хворих n = 109	ПЦ з ТЛАЕ 2–6 курси АПХТ, ЛВІ+ PC with PLND 2–6 courses of APCT, LVI+ n = 46 (42,4%)	Радикальна цистектомія з ІЦНП або УКС ЛВІ+ Radical cystectomy with ICNP or UCN LVI+ n = 63 (57,6%)
Вік / Age	< 70 > 70	48 61	20 (43,5%) 26 (56,5%)	28 (44,4%) 35 (56,8%)
Стать / Sex	чол / M жін / F	86 23	37 (80,4%) 9 (19,6%)	49 (77,8%) 14 (22,2%)
Стадія T / T stage	T2a-b T3a-b	62 47	26 (56,5%) 20 (43,5%)	36 (57,2%) 27 (42,8%)
Розмір пухлини Tumor size	3–5 см (cm) 6–8 см (cm)	73 36	31 (67,4%) 15 (32,6%)	42 (66,7%) 21 (33,3%)
Ступінь диференціювання Grade of differentiation	G2 G3	65 44	28 (60,9%) 18 (39,1%)	35 (55,6%) 26 (44,4%)

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

У 1-й групі протягом спостереження місцеві рецидиви та прогресування спостерігали у 18 (39,1%) хворих – з них тільки місцевий рецидив поверхневого РСМ у 8 випадках, місцевий рецидив + прогресування у регіонарних лімфовузлах – у 4 та місцевий рецидив + прогресування у регіонарні/віддалені лімфовузли – у 2 хворих. Пацієнтам з місцевим поверхневим рецидивом проводили ТУР з внутрішньоміхуровою

In the 1 group local recurrences and progression were observed in 18 (39,1%) patients during the observation period – out of them 8 cases of local recurrence of NMIBC bladder cancer; 4 cases of local recurrence + progression in regional lymph nodes; 2 cases of local recurrence + progression in regional/distant lymph nodes. The patients with local surface recurrence underwent TUR with intravesical immuno/chemotherapy. The life-saving cystectomy

імуно/хіміотерапією. Рятувальна цистектомія проведена у 4 пацієнтів з локальним рецидивом м'язево-інвазивного раку. При прогресуванні у регіонарні/віддалені лімфовузли або паренхіматозні органи проводили ХТ за схемою MVAC. Медіана терміну від хірургічного лікування до діагностики рецидиву в першій групі – 22,3 ± 11 міс. Протягом спостереження серед пацієнтів першої групи померло 8 (17,4%) хворих, з них від прогресії захворювання – 6 (13%).

У 2-й групі (n = 63) прогресування діагностували у 26 (41,2%) хворих – з них у регіонарні лімфовузли – у 17 та у регіонарні/віддалені лімфовузли та інші органи (легені, печінка, заочеревинні л/в) – у 9 випадках. Пацієнти з прогресією в подальшому отримували ХТ за схемою MVAC. Серед хворих 2-ї групи всього померло 14 (22%) хворих, з них від прогресії – 11(17,4%).

У 1-й групі (n = 46) протягом терміну спостереження загальна виживаність (ЗВ) склала 56%, в 2-й групі (n = 63) – 54%, канцер-специфічна (КСВ) – 58% та 56% відповідно. При порівнянні ЗВ та КСВ між групами вірогідної різниці при рівні значущості 0,05 не встановлено (p = 0,1523).

was performed in 4 patients with local recurrence of muscle-invasive cancer. In the cases of progression in regional/distant lymph nodes or paren-chymatous organs, CT was performed according to MVAC schedule. The median of period from the surgical treatment to the diagnostics of recurrence in the 1st group was 22,3 ± 11 months. During the observation period 8 (17,4%) patients of the 1st group died, 6 (13%) out of them – due to the progression of the disease.

In the 2nd group (n = 63) the progression was diagnosed in 26 (41,2%) patients – 17 out of them in regional lymph nodes and 9 – in regional/distant lymph nodes and other organs (lungs, liver, retroperitoneal lymph nodes). The patients with progression further received CT according to MVAC schedule. Among the patients of the 2nd group 14 (22%) died in total, 11 (17,4%) out of them – due to the progression.

In the 1st group (n = 46) the overall survival rate during the observation period was 56%, in the 2nd group (n = 53) – 54%, cancer-specific survival rate – 58% and 56% respectively. Comparing overall survival rate and cancer-specific survival rate, there was no significant difference between these groups determined with the level of significance 0,05 (p = 0,1523).

Таблиця 2. П'ятирічні онкологічні результати
Table 2. Five-year oncological results

Досліджувана група Studied groups	Загальна виживаність, % Overall survival rate, %	Канцер-специфічна виживаність, % Cancer-specific survival rate, %	Безрецидивна виживаність, % Recurrence-free survival rate, %
ПЦ з ТЛАЕ та 2 курси АПХТ, n = 26, ЛВІ+ PC with PLND and 2 courses of APCT, n = 26, LVI+	56	58	61
Радикальна цистектомія з ІЦНП або УКС, n = 63 Radical cystectomy with ICNP or UCN, n = 63	54	56	59

Безрецидивна виживаність (БВ) у 1-й групі становила 60,9%, у 2-й – 58,8%, вірогідної різниці показників при порівнянні між групами не встановлено (1 vs 2, p = 0,793). При порівнянні загальної виживаності за методом Каплана–Майєра вірогідної різниці між групами не встановлено (log-rank критерій = 0,102) (рис. 1).

Recurrence-free survival rate in the 1st group was 60,9%, in the 2nd – 58,8%, no significant difference of values in comparing the groups was determined (1 vs 2, p = 0,793). When comparing the overall survival rate according to Kaplan–Meyer method no significant difference between the groups was determined (log-rank criterion = 0,102) (Fig. 1).

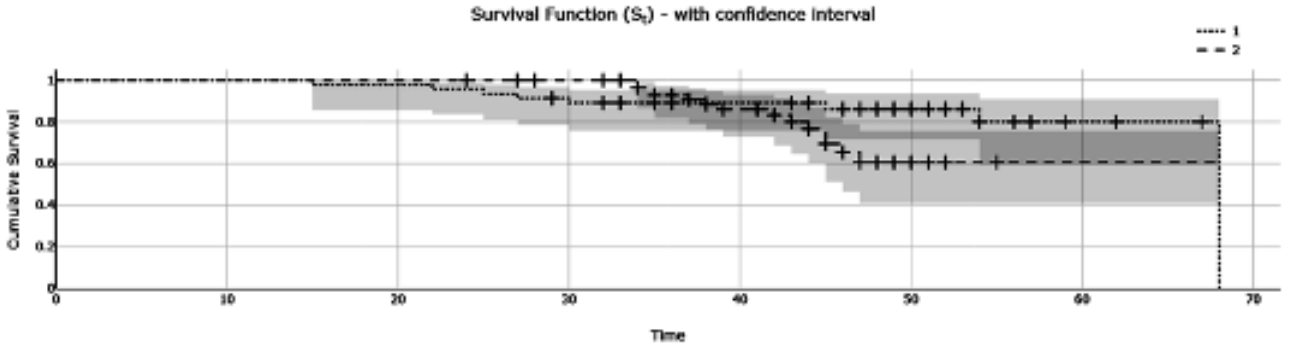


Рис. 1. Загальна виживаність у групах парціальної цистектомії та ХТ (1) та цистектомії (2)
Fig. 1. Overall survival rate in the groups of partial cystectomy and CT (1) and cystectomy (2)

Не встановлено значущої різниці між групами для вірогідності появи рецидиву в залежності від типу лікування (log-rank = 0,694) – рис. 2.

No significant difference between the groups for the possibility of emergence of recurrence depending on the type of treatment was determined (log-rank = 0,694) – Fig. 2.

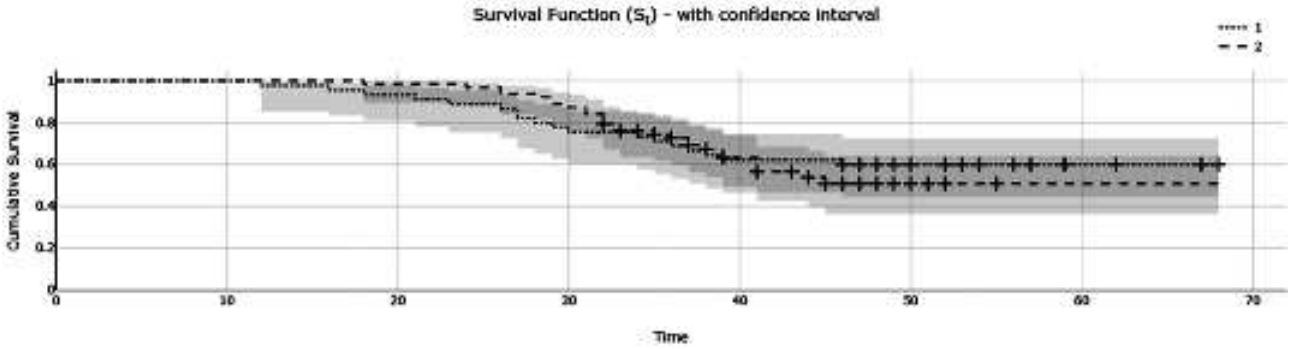


Рис. 2. Вірогідність прогресування в досліджуваних групах
Fig. 2. Possibility of progression in the studied groups

При порівнянні вірогідності настання кінцевої точки дослідження – смерті від прогресування в залежності від методу лікування – суттєвої різниці не встановлено (log-rank = 0,2572).

Додатково проведено аналіз за методом Каплана–Майєра для загальної виживаності (ЗВ) та вірогідності рецидиву в групах в залежності від патоморфологічного критерію Т2 і Т3 – вірогідної різниці не виявлено (log-rank = 0, 218 та 0,785 на рис. 3 та рис. 4 відповідно).

When comparing the possibility of achive of the final point of the research – death from progression depending on the treatment method – no significant difference was determined (log-rank = 0,2572).

Additionally, the analysis according to Kaplan–Meyer method for overall survival rate, and possibility of recurrence in the groups depending on pathomorphological criterion T2 and T3 was performed – no significant difference was determined (log-rank = 0,218 and 0,785 on Fig. 3 and Fig. 4 respectively).

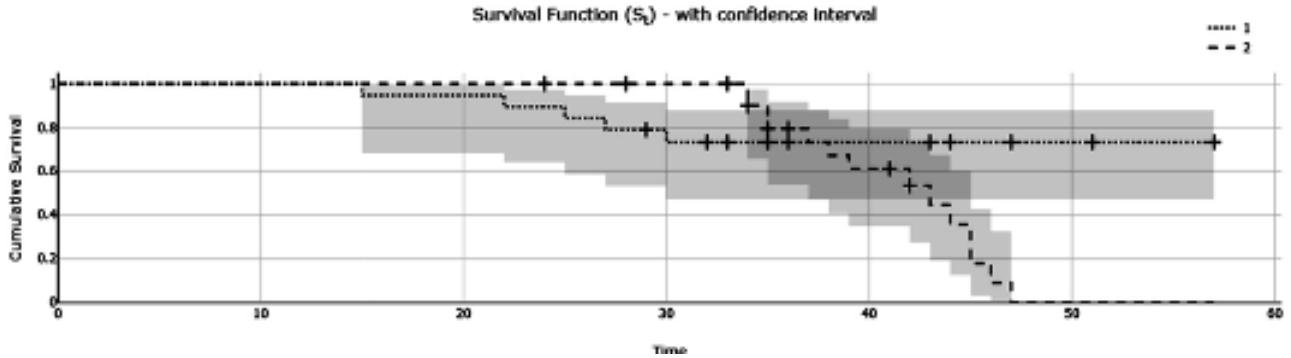


Рис. 3. Загальна виживаність у групах в залежності від категорії Т2-Т3 пухлини
Fig. 3. Overall survival rate in the groups depending on T2-T3 category of the tumor

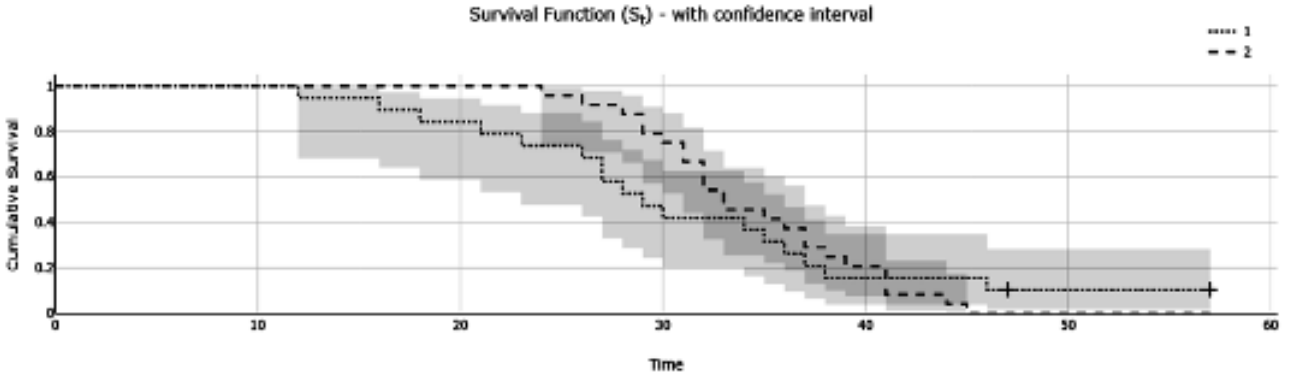


Рис. 4. Вірогідності рецидиву в групах в залежності від критерію Т
Fig. 4. Possibilities of recurrence in the groups depending on T criterion

Аналізуючи загальну виживаність та вірогідність рецидиву в групах в залежності від категорії G2-G3 первинної пухлини також не встановлено статистичної різниці (log-rank = 0,073 та 0,556 на рис. 5 та рис. 6 відповідно).

Отримані дані свідчать про відсутність вірогідної різниці в результатах між досліджуваними групами – за результатами органозберігаюче лікування в об'ємі

Analyzing the overall survival rate and the possibility of recurrence in the groups depending on G2-G3 category of the primary tumor, no significant difference was determined, too (log-rank = 0,073 and 0,556 on Fig. 5 and Fig. 6 respectively).

The received data demonstrate the absence of significant difference between the studied groups – according to the results, organ-preserving treatment, which includes

парціальної цистектомії з ТЛАЕ та ад'ювантною хіміотерапією не поступається радикальній цистектомії [5].

partial cystectomy with pelvic lymphadenectomy and adjuvant chemotherapy is not inferior to radical cystectomy [5].

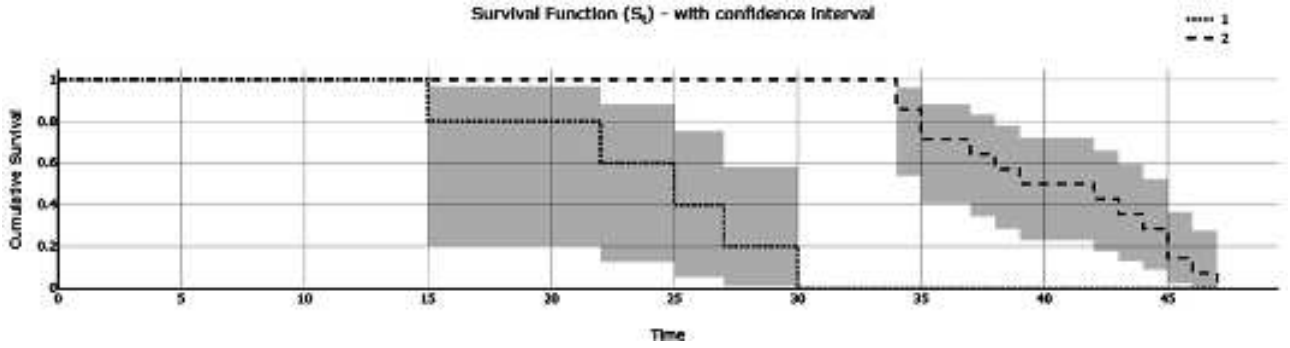


Рис. 5. ЗВ в досліджуваних групах в залежності від категорії G первинної пухлини – значення p для критерію log-rank наближується до вірогідного значення
Fig. 5. Overall survival rate in the studied groups depending on G category of the primary tumor – p value for log-rank criterion gets closer to significant value

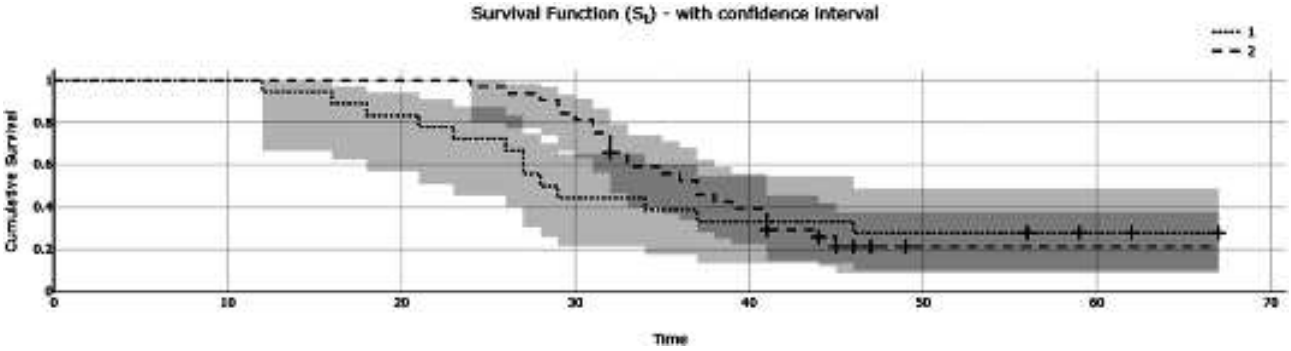


Рис. 6. Вірогідність рецидиву в групах в залежності від категорії G первинної пухлини
Fig. 6. Possibility of recurrence in the groups depending on G category of the primary tumor

В цілому, результати хірургічного лікування МІРСМ залишаються незадовільними – так, згідно з багатоцентровою базою даних, п'ятирічна ЗВ становить лише 60% [6]. Вірогідно з цим пов'язаний той факт, що приблизно у 50% пацієнтів зі стадією вище за Т2 та наявністю ЛВІ протягом 5 років після цистектомії діагностують віддалені метастази, таким чином ці пацієнти вже мають лімфогенні та гематогенні мікрометастази на момент планування цистектомії [6].

Дані досліджень відносно прогностичного значення ЛВІ пов'язують цей предиктор з іншими характеристиками РСМ: категорія Т2 і вище, високий (низький) ступінь диференціювання пухлини, наявність метастазів у лімфатичні вузли, пухлини на широкій основі, наявність некрозів у пухлині. Існують дані, що ЛВІ є незалежним предиктором рецидиву захворювання і КСВ, прогностичне значення предиктора збільшується у хворих без наявності метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах. ЛВІ може бути пов'язана з прихованими метастазами.

Хворим, які мають високий ризик рецидивування та прогресії захворювання у зв'язку з наявністю лімфоваскулярної інвазії, необхідне проведення ад'ювантної терапії, яка згідно з деякими мета-аналізами знижує ризик смерті на 22–25% [8].

На сьогодні, на відміну від інших пухлин сечостатевої системи (рак яєчка та статевого члена) наявність ЛВІ не входить до TNM класифікації раку сечового міхура та не використовується для прийняття клінічних рішень [7]. У проведеному дослідженні ми спирались на гіпотезу, що ЛВІ, навіть при відсутності метастазів

Overall, the results of the surgical treatment of MIBC remain unsatisfactory – according to the multicenter database, five-year overall survival rate is only 60% [6]. The fact that in approximately 50% of patients with the stage higher than T2 and with the presence of LVI during 5 years after cystectomy distant metastases are diagnosed, is probably connected with the above-mentioned data. Thus, by the time of the planning of cystectomy, the patients already have lymphogenous and hematogenous micrometastases [6].

Data on the prognostic value of LVI connect this predictor with other characteristics of bladder cancer: T2 category and higher, high (low) grade of tumor differentiation, the presence of metastases in lymph nodes, tumors on a broad base, presence of necroses in the tumor. There are data that LVI is an independent predictor of recurrence of the disease and cancer-specific survival rate, the prognostic value of the predictor increases in patients without the presence of metastases in regional lymph nodes. LVI may be related to hidden metastases.

The patients, who have high risk of recurrence and progression of the disease due to the presence of lymphovascular invasion, require adjuvant chemotherapy, which, according to some meta-analyses, decreases the risk of death by 22–25% [8].

To date, unlike other tumors of urinary system (testicular and penile cancer), the presence of LVI is not included in TNM-classification of bladder cancer and is not used for making clinical decisions [7]. In the performed research we relied on the hypothesis that LVI, even if the metastases are absent in the lymph nodes after

у лімфовузлах після лімфаденектомії, є одним з основних факторів для призначення ад'ювантної терапії. Крім того, за сучасними даними, парціальна цистектомія у відібраних хворих з МІРСМ є методом вибору хірургічного втручання, який дозволяє досягти задовільного онкологічного контролю. Доцільність ПЦ обумовлена можливістю видалення первинної пухлини, регіонарних тазових лімфовузлів з метою збереження органа, задовільного сечовипускання та сексуальної функції.

lymphadenectomy, is one of the main factors for prescription of adjuvant therapy. Besides, according to modern data, partial cystectomy in the selected patients with MIBC is a method of surgery selection, which allows satisfactory oncological control to be achieved. The relevance of partial cystectomy is conditioned by the possibility of the removal of primary tumor, regional pelvic lymph nides for the purpose of organ preservation, satisfactory urination, and sexual function.

ВИСНОВКИ

У хворих з позитивною ЛВІ при МІРСМ використання органозберігаючого лікування з ад'ювантною хіміотерапією дозволяє досягти співставних онкологічних результатів в порівнянні з радикальною цистектомією.

Враховуючи суттєві переваги органозберігаючого лікування перед цистектомією з різними методами деривації сечі, запропонована лікувальна тактика є альтернативою цистектомії.

CONCLUSIONS

The use of organ-preserving treatment with adjuvant chemotherapy in patients with MIBC and positive LVI allows the oncological results, which are comparable to radical cystectomy, to be achieved.

Taking into consideration significant advantages of organ-preserving treatment compared with radical cystectomy with various methods of urine derivation, the proposed treatment strategy is an appropriate alternative to radical cystectomy.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Mari A., Kimura S., Foerster B. et al. A systematic review and meta-analysis of the impact of lymphovascular invasion in bladder cancer transurethral resection specimens. *BJU International*. 2018. DOI:10.1111/bju.14417
2. Bladder Cancer, NCCN Guidelines Version 2.2022
3. Yuk H.D., Jeong C.W., Kwa et al. Lymphovascular invasion have a similar prognostic value as lymph node involvement in patients undergoing radical cystectomy with urothelial carcinoma. *Scientific Reports*. 2018. Vol. 8(1). DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-018-34299-6-3
4. Yoneda K., Kamiya N., Utsumi T. et al. Impact of Lymphovascular Invasion on Prognosis in the Patients with Bladder Cancer-Comparison of Transurethral Resection and Radical Cystectomy. *Diagnostics*. 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/ diagnostics11020244
5. Zhang L., Wu B., Zha Zh., Qu W., Zhao H., Yuan. Clinicopathological factors in bladder cancer for cancer-specific survival outcomes following radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019. Vol. 19(1). P. 716–720. DOI: https://doi.org/10.1186/s12885-019-5924-610.
6. Heck M.M., Retz M., Nawroth R. Molecular lymph node staging in prostate and bladder cancer. *Urologe A*. 2014. Vol. 53. P. 484–490. DOI: https://doi.org/10.1007/s00120-014-3441-4
7. Leow J.J., Martin-Doyle W., Rajagopal P.S. et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *European urology.* 2014. Vol. 66. P. 42–54. DOI: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.08.033
8. Tandstad T., Dahl O., Cohn-Cedermark G. et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program. *Journal of clinical oncology*. 2009. Vol. 27. P. 2122–2128. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.8953

REFERENCES

1. Mari A, Kimura S, Foerster B et al. A systematic review and meta-analysis of the impact of lymphovascular invasion in bladder cancer transurethral resection specimens. *BJU International.* 2018. (In English). DOI:10.1111/bju.14417
2. Bladder Cancer, NCCN Guidelines Version 2.2022. (In English).
3. Yuk HD, Jeong CW, Kwak et al. Lymphovascular invasion have a similar prognostic value as lymph node involvement in patients undergoing radical cystectomy with urothelial carcinoma. *Scientific Reports.* 2018;8(1). (In English). DOI: https://doi.org/10.1038/ s41598-018-34299-6-3
4. Yoneda K, Kamiya N, Utsumi T et al. Impact of Lymphovascular Invasion on Prognosis in the Patients with Bladder Cancer-Comparison of Transurethral Resection and Radical Cystectomy. *Diagnostics*. 2021. (In English). DOI: https://doi.org/10.3390/ diagnostics11020244
5. Zhang L, Wu B, Zha Zh, Qu W, Zhao H, Yuan. Clinicopathological factors in bladder cancer for cancer-specific survival outcomes following radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):716–20. (In English). DOI: https:// doi.org/10.1186/s12885-019-5924-610.
6. Heck MM, Retz M, Nawroth R. Molecular lymph node staging in prostate and bladder cancer. *Urologe A*. 2014;53:484–90. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s00120-014-3441-4
7. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *European urology.* 2014;66:42–54. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/ j.eururo.2013.08.033
8. Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program. *Journal of clinical oncology.* 2009;27:2122–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.8953

Перспективи подальших досліджень

Подальше вивчення прогностичної цінності ЛВІ, як предиктора прогресування, дозволить сформувати підгрупу високого ризику та обґрунтувати доцільність ад'ювантної та неоад'ювантної терапії в комплексному лікуванні МІРСМ.

Prospects for further research

The further studying of the prognostic value of LVI as the predictor of progression will allow a subgroup of high risk to be formed and reasonability of adjuvant and neoadjuvant therapy in complex treatment of MIBC to be justified.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Робота фінансується видатками Державного бюджету України.

Funding information

The work is financed by the State Budget of Ukraine.

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

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Сакало Анатолій Валерійович – доктор медичних наук, старший науковий співробітник відділу онкоурології Державної установи «Інститут урології ім. академіка О.Ф. Возіанова Національної академії медичних наук України»; вул. В. Винниченка, буд. 9А, м. Київ, Україна, 04053;
e-mail: anatoliisakalo@gmail.com
моб.: +38 (066) 702-75-38
Внесок автора: *аналіз літератури, аналіз отриманих результатів, підготовка статті до публікації.*

Гацерелія Зураб Валер'янович – хірург-онколог поліклінічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Київський міський клінічний онкологічний центр»; вул. Верховинна, буд. 69, м. Київ, Україна, 03115; аспірант відділу онкоурології Державної установи «Інститут урології ім. академіка О.Ф. Возіанова Національної академії медичних наук України»; вул. В. Винниченка, буд. 9А, м. Київ, Україна, 04053;
e-mail: zurab2930@gmail.com
моб.: +38 (093) 530-37-21
Внесок автора: *ідея дослідження, добір пацієнтів, узагальнення результатів.*

Сакало Валерій Севаст'янович – доктор медичних наук, професор, завідувач відділу онкоурології Державної установи «Інститут урології ім. академіка О.Ф. Возіанова Національної академії медичних наук України»; вул. В. Винниченка, буд. 9А, м. Київ, Україна, 04053;
e-mail: valerii.sakalo.si@gmail.com
моб.: +38 (067) 990-53-06
Внесок автора: *підготовка статті до публікації.*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Sakalo Anatolii Valeriyovich – Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher of the Department of Urologic Oncology of State Institution «Academician O.F. Vozianov Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 9A, V.Vinnichenka Str., Kyiv, Ukraine, 04053;
e-mail: anatoliisakalo@gmail.com
tel. +38 (066) 702-75-38
Author's contribution: *analysis of literature, data analysis, preparing the manuscript for the publication.*

Gatserelia Zurab Valerianovich – Surgical Oncologist of the Outpatient Department of Communal Non-Commercial Enterprise «Kyiv City Clinical Cancer Center»; 69, Verkhovynna Str., Kyiv, Ukraine, 03115; Postgraduate Student of the Department of Urologic Oncology of State Institution «Academician O.F. Vozianov Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 9A, V.Vinnichenka Str., Kyiv, Ukraine, 04053;
e-mail: zurab2930@gmail.com
tel. +38 (093) 530-37-21
Author's contribution: *idea of the research, patient selection, data analysis.*

Sakalo Valerii Sevastianovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Urologic Oncology of State Institution «Academician O.F. Vozianov Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 9A, Vinnichenka Str., Kyiv, Ukraine, 04053;
e-mail: valerii.sakalo.si@gmail.com
tel. +38 (067) 990-53-06
Author's contribution: *preparing the manuscript for the publication.*

Рукопис надійшов *Manuscript was received* 15.05.2022	Отримано після рецензування *Received after review* 26.05.2022	Прийнято до друку *Accepted for printing* 15.06.2022	Опубліковано *Published* 30.06.2022

Український радіологічний та онкологічний журнал. 2022. Т. 30. № 2. С. 50–61
Ukrainian journal of radiology and oncology. 2022;30(2):50–61

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

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.50-61
УДК: 616-006.04

Клінічне значення поліморфізмів гена рецептора естрогену у хворих на метастатичний люмінальний (Her2-негативний) рак грудної залози

Тарасенко Т.Є., ORCID: 0000-0001-9952-7598, e-mail: tarasenko28te@gmail.com

Національний інститут раку Міністерства охорони здоров'я України, Київ, Україна

Clinical significance of estrogen receptor gene polymorphisms in patients with metastatic luminal (Her2-negative) breast cancer

Tarasenko T.Ye., ORCID: 0000-0001-9952-7598, e-mail: tarasenko28te@gmail.com

National Cancer Institute the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Ключові слова:

метастатичний рак грудної залози, гормонотерапія, інгібітори ароматази, резистентність, поліморфізми гена ESR1.

Для кореспонденції:

Тарасенко Тетяна Євгенівна
Національний інститут раку Міністерства охорони здоров'я України, науково-дослідне відділення хіміотерапії солідних пухлин;
вул. Ломоносова, буд. 33/43, м. Київ, Україна, 03022;
e-mail: tarasenko28te@gmail.com

© *Тарасенко Т.Є., 2022*

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Сигнальний естрогеновий шлях є складним біологічним процесом, що контролює проліферацію клітин, апоптоз, інвазію, ангіогенез тощо, у хворих на люмінальні підтипи раку грудної залози (РГЗ). У випадку селекції пухлинних клітин, що містять мутацію у гені рецептора естрогену 1 типу (ESR1), даний рецептор стає активним незалежно від зовнішніх сигналів. Для гена ESR1 відома низка однонуклеотидних поліморфізмів, зокрема ESR1 A-351G, ESR1 T-397C, що здатні підвищувати транскрипцію цих генів. Набуті мутації в лігандзв'язуючому домені гена ESR1 є частими драйверами стійкості до гормонотерапії (ГТ) інгібіторами ароматази (ІА). Аналіз мутацій генів естрогенових рецепторів (ER) у циркулюючій ДНК може виступати у ролі сурогатного тесту визначення гормонорезистентності та прогнозування перебігу метастатичного люмінального РГЗ.
Мета роботи. Підвищити ефективність ГТ ІА у хворих на метастатичний люмінальний (Her2-негативний) РГЗ на підставі вивчення поліморфних варіантів гена ESR1 (A-351G, T-397C).
Матеріали та методи. Проведено проспективне когортне дослідження з участю 82 пацієнток з метастатичним люмінальним (Her2-негативним) РГЗ. Усі пацієнтки розпочинали прийом нестероїдних ІА – летрозол 2,5 мг чи анастрозол 1,0 мг щоденно. На фоні ГТ ІА пацієнтам у разі прогресування захворювання або через 12 місяців лікування було проведено аналіз поліморфізмів A-351G (rs9340799) та T-397C (rs2234693) в 1 інтроні гена ESR1 у периферичній крові методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), з наступним розподіленням на дві групи: I основна група (прогресування до 12 міс. ГТ) та II контрольна група (прогресування після 12 міс. ГТ). Статистичну обробку матеріалу проводили з використанням пакета Medstatistica.
Результати та їх обговорення. Визначено статистично достовірну перевагу виявлення поліморфних варіантів 351 AG, 351 GG та 397 TC, 397 CC гена ESR1 в основній групі хворих, ніж у контрольній ($p < 0,001$). Не встановлено зв'язку між анамнестичними даними пацієнтів (менопаузальний статус, індекс маси тіла, репродуктивна функція, прийом оральних контрацептивів, сімейний анамнез), крім супутньої гінекологічної патології ($p < 0,05$) та розвитком раннього прогресування захворювання на фоні ГТ ІА.
Висновки. Визначення мутацій гена ESR1 є доцільним додатковим фактором прогнозування ефективності ГТ ІА. Наявність поліморфних варіантів A-351G та T-397C за геном ESR1 статистично значуще збільшує ймовірність розвитку раннього прогресування на фоні гормонотерапії ІА, в середньому – у третини хворих з метастатичним люмінальним (Her2-негативним) РГЗ. Імуногістохімічних та клініко-анамнестичних даних недостатньо для визначення групи пацієнтів високого ризику резистентності до ГТ ІА.

Для цитування:

Тарасенко Т.Є. Клінічне значення поліморфізмів гена рецептора естрогену у хворих на метастатичний люмінальний (Her2-негативний) рак грудної залози. *Український радіологічний та онкологічний журнал.* 2022. Т. 30. № 2. С. 50–61. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.50-61

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

Key words:

metastatic breast cancer, hormone therapy, aromatase inhibitors, resistance, ESR1 gene polymorphisms.

For correspondence:

Tarasenko Tetiana Yevhenivna
National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Research Department of Chemotherapy of Solid Tumors;
33/43, Lomonosova Str., Kyiv, Ukraine, 03022;
e-mail: tarasenko28te@gmail.com

© *Tarasenko T.Ye., 2022*

ABSTRACT

Background. Estrogen signaling pathway is a complicated biological process which controls cell proliferation, apoptosis, invasion, angiogenesis, etc. in patients with luminal subtypes of breast cancer. In the case of selection of tumor cells which contain mutation in estrogen receptor gene 1 (ESR1), this receptor becomes active independently of external signals. There is a range of single nucleotide polymorphisms of ESR1 gene, including ESR1 A-351G, ESR1 T-397C, which are capable of increasing transcription of these genes. Gained mutations in the ligand binding domain of ESR1 gene are frequent drivers of immunity to hormone therapy with aromatase inhibitors (AIs). The analysis of estrogen receptors (ER) genes in circulating DNA may act as a surrogate test of determining hormone resistance and prognosing the course of metastatic luminal breast cancer.

Purpose – to increase the effectiveness of hormone therapy with AIs in patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer based on the study of polymorphic variants of ESR1 gene (A-351G, T-397C).

Materials and methods. Prospective cohort study with involvement of 82 female patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer. All patients started taking non-steroidal AIs – letrozole 2,5 mg or anastrozole 1,0 mg every day. During hormone therapy with AIs, the patients underwent A-351G (rs9340799) and T-397C (rs2234693) polymorphisms testing in one intron of ESR1 gene in peripheral blood by the method of polymerase chain reaction (PCR) in the case of progression of the disease or 12 months after treatment. The patients were then distributed into two groups: I treatment group (progression before 12 months of hormone therapy) and II control group (progression after 12 months of hormone therapy). The material was statistically processed using Medstatistica software.

Results and discussion. Statistically significant advantage of detecting polymorphic variants 351 AG, 351 GG, and 397 TC, 397 CC of ESR1 gene was determined more in the treatment group than in the control one ($p < 0,001$). No connection between anamnestic data of the patients (menopausal status, body mass index, reproductive function, intake of oral contraceptives, family medical history) apart from concomitant gynecologic pathology ($p < 0,05$) and development of early progression of the disease in the setting of hormone therapy with AIs was established.

Conclusions. Determination of mutations of ESR1 gene is a relevant additional factor of prognosis of effectiveness of hormone therapy with AIs. The presence of polymorphic variants A-351G and T-397C of ESR1 gene statistically significantly increases the possibility of development of early progression during hormone therapy with AIs, on average – in one third of the patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer. Immunohistochemical and clinical-anamnestic data are insufficient for determining the patients' group of high risk of resistance to hormone therapy with AIs.

For citation:

Tarasenko TYe. Clinical significance of estrogen receptor gene polymorphisms in patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2022;30(2):50–61. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.50-61

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом дисертації на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.07 «Онкологія» молодшого наукового співробітника науково-дослідного відділення хіміотерапії солідних пухлин Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України Тарасенко Т.Є. «Оптимізація гормонотерапії інгібіторами ароматази у хворих на метастатичний люмінальний (Her2-негативний) рак грудної залози з урахуванням поліморфізмів гена рецептора естрогену», прикладна, термін виконання: 2019–2022 рр., керівник – завідувач науково-дослідного відділення хіміотерапії солідних пухлин Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України, доктор медичних наук, професор Л.А. Сивак.

Relationship with academic programs, plans and themes

The article is a fragment of the thesis for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 14.01.07 «Oncology» of junior research fellow of Research Department of Chemotherapy of Solid Tumors of National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine Tarasenko T.Ye. «Optimization of hormone therapy with aromatase inhibitors in patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer with consideration of estrogen receptor gene polymorphisms», applied, period for performance: 2019–2022, led by Head of Research Department of Chemotherapy of Solid Tumors of National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor L.A. Syvak.

ВСТУП

Незважаючи на суттєвий прогрес у збільшенні показників виживаності метастатичного РГЗ, дана пато-

INTRODUCTION

In spite of significant progress in increasing survival rates of metastatic breast cancer, this pathology still

логія дотепер залишається невиліковною. Медіана загальної виживаності (ЗВ) у пацієнтів з метастатичним люмінальним (Her2-негативним) РГЗ становить 18–24 місяці [1, 2]. Враховуючи генетичну гетерогенність РГЗ, актуальним є вивчення маркерів резистентності. Це дозволить вчасно діагностувати прогресування захворювання та персоніфікувати лікування пацієнтів.

Молекулярні відмінності між імуногістохімічно (ІГХ) визначеною експресією ER, прогестеронових рецепторів (PR) на первинній біопсії пухлини та циркулюючої ДНК метастатичного процесу демонструють дискордантність у 13–28% усіх випадків [3]. Пріоритетним для люмінального (Her2-негативного) РГЗ лікуванням є гормонотерапія (ГТ), за рахунок її високої ефективності у порівнянні з хіміотерапією та мінімального профілю токсичних явищ. У більшості випадків перевага віддається призначенню ГТ групи інгібіторів ароматази (ІА). Проте, у третини пацієнтів спостерігається нечутливість до ІА через активацію факторів резистентності. Припускають, що під час метастатичного прогресування, особливо на фоні терапії ІА, відбуваються такі важливі молекулярні зміни, як поліморфізми гена ESR1 (A-351G, T-397C) [4].

Мета роботи. Підвищити ефективність ГТ ІА у хворих на метастатичний люмінальний (Her2-негативний) РГЗ на підставі вивчення поліморфних варіантів гена ESR1 (A-351G, T-397C).

remains incurable. The median of overall survival (OS) in patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer is 18–24 months [1, 2]. Taking into account genetic heterogeneity of breast cancer, it is currently important to study resistance markers. It will allow progression of the disease to be timely diagnosed and treatment of patients to be personalized.

Molecular differences between immunohistochemically determined ER expression, progesterone receptors (PR) on the primary tumor biopsy and circulating DNA of metastatic process demonstrate discordance in 13–28% of all cases [3]. High-priority treatment for luminal (HER2-negative) breast cancer is hormone therapy due to its high effectiveness compared to chemotherapy and minimal profile of toxic events. In most cases, hormone therapy is preferably prescribed with the group of aromatase inhibitors (AIs). However, insensibility to AIs because of activation of resistance factors is observed in one third of patients. It is assumed that during metastatic progression, especially when therapy with AIs is performed, such important molecular changes occur as ESR1 gene polymorphisms (A-351G, T-397C) [4].

The objective of the study was to increase the effectiveness of hormone therapy with AIs in patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer based on the study of polymorphic variants of ESR1 gene (A-351G, T-397C).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено обсерваційне аналітичне когортне проспективне відкрите нерандомізоване дослідження за участю 82 пацієнток з метастатичним люмінальним (Her2-негативним) РГЗ, які лікувались на базі Національного інституту раку з 2016 по 2022 рр. У дослідженні брали участь лише хворі з наявністю на пухлині експресії ER ≥ 1%, що є ключовим фактором визначення люмінального типу РГЗ [5]. Усім пацієнткам було виконано стандартний обсяг обстеження, який включав збір анамнезу (вік на момент постановки діагнозу, менопаузальний статус, оцінка індексу маси тіла, досвіду паління, супутньої гінекологічної патології, кількості пологів, абортів, прийому оральних контрацептивів, випадків онкологічних захворювань у родині, клінічні методи (фізикальний огляд та пальпація), променеві методи (комп'ютерна томографія органів грудної порожнини, черевної порожнини та малого таза з контрастним підсиленням, МРТ головного мозку у разі наявних неврологічних симптомів, остеосцинтиграфія для оцінки наявності метастазів у кістки), гістологічне та імуногістохімічне дослідження первинного трепан-біопсійного матеріалу пухлини (ступінь диференціювання G, індекс проліферативної активності Кі-67, експресія ER, прогестеронових рецепторів (PR), рецепторів епідермального фактора росту, тип 2 (Her2).

Хворі в якості першої лінії паліативної ГТ отримували перорально нестероїдні ІА (анастрозол 1 мг або летрозол 2,5 мг). Після 12 місяців лікування або у випадку прогресування захворювання раніше 1 року прийому ГТ, пацієнткам виконувалось молекулярно-генетичне дослідження поліморфізмів A-351G (rs9340799) та T-397C (rs2234693) в 1 інтроні гена ESR1 у периферичній крові методом ПЛР. До групи 1 (основна група) увійшли 34 пацієнтки, хворі на метастатичний

MATERIALS AND METHODS

Observational analytical cohort prospective open non-randomized study with involvement of 82 female patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer, who were undergoing treatment at National Cancer Institute from 2016 to 2022. According to the conditions of the study, only patients with the presence of ER expression ≥ 1% in the tumor, which is the key factor of determining luminal type of breast cancer, were included [5]. All patients underwent standard volume of examination, which included history taking (age at the time of establishment of diagnosis, menopausal status, measurement of body mass index, experience of smoking, concomitant gynecologic pathology, parity count, abortion count, intake of oral contraceptives, cases of oncological diseases in family medical history), clinical methods (physical examination and palpation), radiological methods (contrast-enhanced computed tomography of thoracic organs, abdominal organs, and pelvic organs, brain MRI in cases of present neurological symptoms, osteoscintigaphy for assessing the presence of metastases in the bones), histological and immunohistochemical test of primary trephine biopsy tumor material (G-degree of differentiation, index of proliferative activity of Ki-67, expression of ER, progesterone receptors (PR), epidermal growth factor receptors, type 2 (HER2).

The patients were orally taking non-steroidal AIs (anastrozole 1 mg or letrozole 2,5 mg) in the first line of therapy. After 12 months of treatment, or in case of progression of the disease earlier than 1 year of hormone therapy intake, the patients underwent molecular-genetic testing of A-351G (rs9340799) and T-397C (rs2234693) polymorphisms in one intron of ESR1 gene in peripheral blood by the method of PCR. Group 1 (treatment group) consisted of 34 patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer – these patients were receiving

люмінальний (Her2-негативний) РГЗ – це пацієнтки, які отримували ГТ нестероїдними ІА та мали прогресування захворювання до 12 місяців за даними КТ та оцінкою RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors); До групи 2 (контрольна група) увійшло 48 хворих на метастатичний люмінальний (Her2/neu-негативний) РГЗ – це пацієнтки, які отримували ГТ нестероїдними ІА та мали прогресування захворювання після 12 місяців за даними КТ та оцінкою RECIST 1.1.

Математична (статистична) обробка даних виконана із застосуванням стандартних статистичних пакетів STATISTICA 10.0. Для первинної обробки таблиць та попередніх розрахунків використовували пакет програм Excel. Розбіжності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Для кількісних даних первинна статистична обробка включала в себе обчислення середнього арифметичного, похибки середньо арифметичного значення, середньоквадратичного відхилення.

Відповідність емпіричних розподілів аналізувалась згідно з нормальним законом розподілення Гауса за критерієм χ^2 Пірсона.

Відмінності між вибірками, що розподілені за нормальним законом, оцінювали за параметричним критерієм Стьюдента.

Для характеристики існування залежності (взаємозв'язку) між величинами застосовувалися парний коефіцієнт кореляції χ^2 Пірсона, точний критерій Фішера, χ^2 з поправкою Йетса.

Відносний ризик RR (relative risk) розраховувався з 95% довірчим інтервалом CI (confidence interval).

Оцінка загальної виживаності хворих проводилась за методом Каплана–Майєра.

hormone therapy with non-steroidal AIs and had progression of the disease up to 12 months according to CT data and RECIST assessment 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). Group 2 (control group) consisted of 48 patients with metastatic luminal (HER2/neu-negative) breast cancer – these patients were receiving hormone therapy with non-steroidal AIs and had progression of the disease after 12 months according to CT data and RECIST assessment 1.1.

Mathematical (statistical) data processing was performed using standard statistical software STATISTICA 10.0. For the primary processing of tables and preliminary calculations Excel software package was used. Differences were considered statistically significant when $p < 0,05$.

For quantitative data the primary statistical processing included calculations of arithmetic mean, arithmetic mean error, standard error.

Correspondence of empirical distributions was analyzed according to Gaussian law of normal distribution by χ^2 Pearson's criterion.

Differences between samples, which were distributed according to normal law, were estimated by Student's t-test.

Pearson's paired correlation coefficient χ^2, Fisher's exact test, and χ^2 with Yate's correction were used for characterizing the presence of interconnection between values. Relative risk was calculated with 95% confidence interval.

The estimation of OS of the patients was performed by Kaplan–Meier method.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клінічний профіль залучених у дослідження

Вік хворих на момент залучення до дослідження становив 24–82 роки, середній вік склав (52,9 ± 12,6) роки. Переважна кількість хворих була віком понад 50 років як в основній (18 пацієнток – 52,94%), так і в контрольній групі (32 пацієнтки – 66,67%). Групи розподілені за віком без статистично значущих розбіжностей ($\chi^2 = 3,153$; $p > 0,05$).

55 пацієнток (67,07%) до початку лікування ГТ ІА перебували в природній постменопаузі (рис. 1). Пацієнтки як основної, так і контрольної груп, не мали статистично значущих розбіжностей щодо менструального статусу ($\chi^2 = 1,790$; $p = 0,181$). Усім пацієнткам, які знаходились у пре- або перименопаузі було призначено оваріальну супресію до початку прийому нестероїдних ІА, а після досягнення постменопаузальних рівнів естрадіолу та фолікулостимулюючого гормону, продовжено введення аналогів гонадотропін-рилізинг гормонів кожні 28 днів протягом усього періоду лікування ІА.

Було проаналізовано розподіл пацієнток за індексом маси тіла (ІМТ), згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я. У дослідженні не виявилось пацієнток зі значним дефіцитом маси, ожирінням другого та третього ступенів. Згідно з отриманими даними, переважна більшість хворих в обох групах (загалом 43 пацієнтки, 52,44%) мала нормальний ІМТ. За показниками ІМТ (рис. 2) групи дослідження статистично значуще не відрізнялися ($p > 0,05$).

RESULTS AND DISCUSSION

Clinical profile of the patients

The age of the patients at the time of involvement in the study was 24–82 years, average age was (52,9 ± 12,6) years. The overwhelming majority of the patients were 50 years or older both in the treatment (18 patients – 52,94%) and in the control group (32 patients – 66,67%). The groups were uniformly distributed by age without statistically significant differences ($\chi^2 = 3,153$; $p > 0,05$).

55 patients (67,07%) before the beginning of treatment with hormone therapy with AIs were in natural postmenopause (Fig. 1). The patients from the treatment group, as well as from the control group, didn't have statistically significant differences in menstrual status ($\chi^2 = 1,790$; $p = 0,181$). All patients who were in pre- or perimenopause were prescribed ovarian suppression before the start of intake of non-steroidal AIs, and after reaching postmenopausal levels of estradiol and follicle-stimulating hormone, the administration of analogues of gonadotropin-releasing hormones every 28 days during the whole period of treatment with AIs was continued.

Distribution of patients by body mass index (BMI) was analyzed according to the recommendations of World Health Organization. There were no patients with significant weight deficit, second-degree and third-degree obesity in the study. According to the obtained data, the vast majority of the patients in both groups (43 patients in total, 52,44%) had a normal BMI. According to the BMI measurements (Fig. 2) the groups of the study didn't have a statistically significant difference ($p > 0,05$).

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

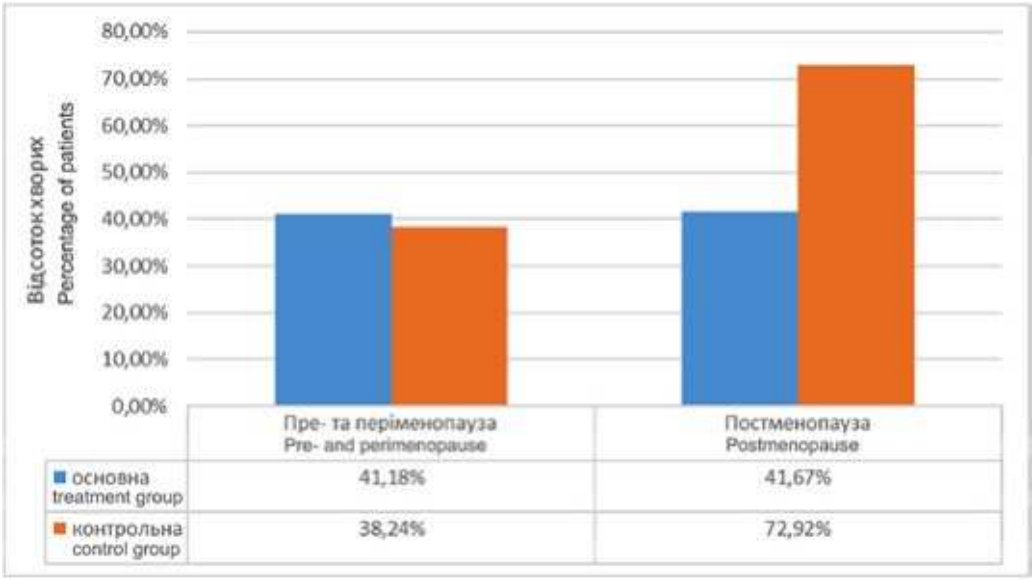


Рис. 1. Розподіл хворих за менопаузальним станом
Fig. 1. Distribution of patients by menopausal status

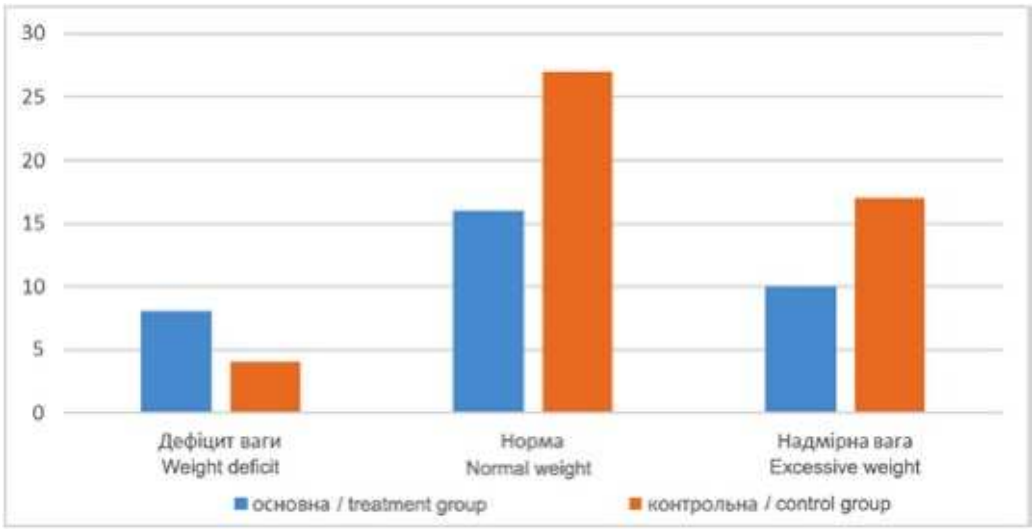


Рис. 2. Розподіл хворих за індексом маси тіла
Fig. 2. Distribution of patients by body mass index

Відомо, що тривале паління цигарок може асоціюватися з поганим прогнозом перебігу РГЗ. Так, за даними Pierce J. та ін. (2014 р.), серед колишніх курців ризик рецидивування РГЗ збільшується на 22%, тоді як серед активних курців, зазначають автори, вірогідність збільшення рецидиву РГЗ зростає до 41%, а смертності до 60% [6].

Загалом більшість хворих у даному дослідженні не були курцями – 64 (78,05%). В основній групі тих, хто палить чи палив, не виявилось достовірно більше (11 (32,35%), ніж у контрольній групі (7 (14,58%) (χ^2 = 2,704; p = 0,101).

За даними літератури наявність гінекологічних захворювань є одним із факторів ризику розвитку РГЗ [7, 8]. Було проаналізовано чи впливав цей фактор на ефективність ГТ у пацієнтів даного дослідження.

Розподіл хворих залежно від супутньої гінекологічної патології в анамнезі наведено в табл. 1.

Отже, супутня гінекологічна патологія (гіперплазія ендометрія, міома матки, генітальний ендометріоз, кісти

It is known that long-term smoking may associate with bad prognosis of breast cancer course. Indeed, according to the data of Pierce J. et al. (2014), the risk of breast cancer recurrence among ex-smokers increases by 22%, whereas among active smokers, according to authors, probability of breast cancer recurrence increases up to 41%, and probability of death – up to 60% [6].

Generally, the majority of patients in this study were non-smokers – 64 (78,05%). In the treatment group the number of smokers or ex-smokers didn't turn out to be significantly higher (11 (32,35%) than in the control group (7 (14,58%) (χ^2 = 2,704; p = 0,101).

According to the literature data the presence of gynecologic disorders is one of the factors of breast cancer risk development [7, 8]. It was analyzed whether that factor had an impact on the effectiveness of hormone therapy in the patients of that study.

Distribution of patients depending on the concomitant gynecologic pathology in past medical history is given in Table 1.

Таблиця 1. Розподіл хворих на метастатичний люмінальний (Her2-негативний) РГЗ в залежності від наявності супутньої гінекологічної патології, n = 82
Table 1. Distribution of patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer depending on the presence of concomitant gynecologic pathology, n = 82

Гінекологічний анамнез Gynecologic history	Група хворих / Group of patients, n (%)		χ^2	p
	основна / treatment, n = 34	контрольна / control, n = 48		
Гіперплазія ендометрія, міома матки Endometrial hyperplasia, hysteromyoma	7 (20,59)	5 (10,42)	0,935	0,334
Генітальний ендометріоз Genital endometriosis	2 (5,88)	0 (0,00)	0,169	>0,05
Кісти яєчників / Ovarian cysts	9 (26,47)	7 (14,58)	1,114	0,292
Викидні / Miscarriages	2 (5,88)	1 (2,08)	0,567	>0,05
Обтяжений анамнез Aggravated medical history	20 (58,82)	13 (27,08)	8,338	0,004
Не обтяжений анамнез Non-aggravated medical history	14 (41,18)	35 (72,92)		
Всього / Total	34 (100,0)	48 (100,0)		

яєчників, викидні) була виявлена у 33 (40,24%) пацієнток (табл. 1). В основній групі кількість пацієнток – 20 (58,82%), які мали обтяжений гінекологічний анамнез, виявилася значуще більшою ($p < 0,05$), ніж у контрольній групі – 13 (27,08%), що може свідчити про опосередкований зв`язок між гінекологічними захворюваннями в анамнезі та розвитком нечутливості до ГТ.

Крім того, було проаналізовано анамнез пацієнток щодо фізіологічної та штучно перерваної вагітностей. Припускають, що перші (до 30 років) та доношені (з 34 тижня) вагітності впливають на довгострокове зниження ризику розвитку РГЗ. З іншого боку, відсутність пологів, особливо у поєднанні зі штучними чи самовільними абортами, викликають розлади у гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальній системи та дисбаланс у проліферативних процесах тканини грудної залози [9, 10].

Загалом 69 (84,15%) пацієнток мали пологи без значущих відмінностей між основною (26 (76,47%) та контрольною (43 (89,58%) групами. ($\chi^2 = 1,676$; $p = 0,196$). Штучне переривання вагітності (аборти) загалом мали 40 (48,78%) пацієнток.

Існують суперечливі дані щодо впливу гормональних контрацептивів на ризик виникнення РГЗ. Nurses' Health Study надало оцінку 3383 випадкам РГЗ серед 1,6 млн жінок. 54% пацієнток ніколи не приймали оральні гормональні контрацептиви, 40% приймали їх у минулому, 6% приймали протизаплідні препарати на момент включення в дослідження. Результатом даного аналізу став висновок про відсутність підвищених ризиків РГЗ серед усієї когорти, зокрема серед жінок, які приймали оральні контрацептиви більше 10 років та серед жінок молодше 45 років [11].

В одному з найбільших досліджень, що було опубліковано у 2017 р. у New England Journal of Medicine, було проаналізовано 1,8 млн жінок, які застосовували сучасні гормональні протизаплідні препарати, що містять більш низькі дози естрогену та нові синтетичні прогестинові компоненти. Дослідження показало, що порівняно з жінками, які ніколи не використовували гормональні контрацептиви, відносний ризик РГЗ у жінок, що продовжують чи приймали їх у минулому,

Thus, concomitant gynecologic pathology (endometrial hyperplasia, hysteromyoma, genital endometriosis, ovarian cysts, miscarriages) was detected in 33 (40,24%) patients (Table 1). In the treatment group the number of patients – 20 (58,82%), who had an aggravated gynecologic history, turned out to be significantly higher ($p < 0,05$) than in the control group – 13 (27,08%). This fact may indicate about mediated connection between gynecologic disorders in medical history and development of insensibility to hormone therapy.

Besides, the medical history was analyzed for physiologically and artificially interrupted pregnancies. It is assumed that the first (before 30 years) and full-term (from 34th week) pregnancies affect on the long-term breast cancer risk decrease. On the other hand, the absence of childbirth, especially combined with artificial or arbitrary abortions, causes disorders in hypothalamic-pituitary-ovarian system and disbalance in proliferative processes of breast tissue [9, 10].

In total, 69 (84,15%) patients had childbirths without significant differences between the treatment (26 (76,47%) and the control (43 (89,58%) groups ($\chi^2 = 1,676$; $p = 0,196$). 40 (48,78%) patients had their pregnancies artificially interrupted (abortions).

There are controversial data on impact of hormonal contraceptives on the risk of breast cancer formation. Nurses' Health Study analyzed 3383 cases of breast cancer among 1,6 million women. 54% of the patients have never taken oral hormonal contraceptives. 40% used to take them, 6% were taking contraceptives at the time of involvement in the study. As a result of this analysis, it was concluded that there was no increased risk of breast cancer among the entire cohort, in particular among the women who had been taking oral contraceptives for more than 10 years, and among the women younger than 45 years old [11].

In one of the biggest studies, which was published in 2017 in New England Journal of Medicine, 1,8 million women, who were using modern hormonal contraceptive preparations, which contained much lower doses of estrogen and new synthetic progestin components, were examined. The study showed that in comparison with women, who had never used hormonal contraceptives, the relative risk of breast cancer in women, who continued

був підвищений (RR = 1,20; 95% CI = 1,14–1,26). Автори також зазначили, що ризик РГЗ зростає з тривалістю прийому гормональних контрацептивів, так при прийомі понад 5 років, ще як мінімум 5 років після припинення застосування даних препаратів, ризик зберігається. Підгруповий аналіз показав відсутність різниці впливу на ризик РГЗ в залежності від форми та шляхів введення контрацептивів. Так, препарати для перорального прийому та внутрішньоматкові спіралі, що містять лише левоноргестрел, обопільно підвищують ризик РГЗ – RR = 1,93, 95% CI = 1,18–3,16, та RR = 1,21, 95% CI = 1,11–1,33, відповідно [12].

Щодо прийому протизаплідних гормональних препаратів надали інформацію тільки 10 хворих (12,2%), з них 7 осіб (20,59%) основної групи та 3 (6,25%) контрольної групи. Різниця між групами не є статистично значущою (χ^2 = 0,084; p > 0,05), можливо через низьку кількість спостережень.

Було оцінено сімейний онкологічний анамнез усіх пацієнток. Обтяженим вважали випадки онкологічних захворювань серед родичів, особливо РГЗ та рак яєчників.

За даними літератури спадкові фактори обумовлюють до 10% усіх випадків РГЗ. До критеріїв генетичного діагнозу спадкового РГЗ відносять наявність у родині двох та більше родичів I–II ступенів спорідненості, які хворіли на РГЗ; діагностування пухлин у жінок раннього віку; двобічне ураження грудних залоз; первинна множинність новоутворень у хворого та його родичів; специфічні пухлинні асоціації (синдром сімейного РГЗ / яєчників, синдром сімейного РГЗ / яєчників / ендометрія / товстої кишки (синдром Лінча) тощо), діагностування РГЗ у чоловіків [13].

Загалом 27 (32,93%) пацієнток вказали на діагностування раку у родині (табл. 2). В обох групах не виявлено статистично значущих розбіжностей щодо обтяженості онкологічного анамнезу (χ^2 = 0,459; p > 0,05).

taking them or used to take them, was increased (RR = 1,20; 95% CI = 1,14–1,26). The authors also stated that the risk of breast cancer increased with time of intake of hormonal contraceptives: if one was taking them for 5 years, the risk would still remain for no fewer than 5 years after ceasing to take these preparations. The subgroup analysis showed the absence of difference of impact on risk of breast cancer depending on the form and ways of administering contraceptives. Indeed, the preparations for oral administration and intrauterine devices, which contain only levonorgestrel, mutually increase risk of breast cancer – RR = 1,93, 95% CI = 1,18–3,16, and RR = 1,21, 95% CI = 1,11–1,33, respectively [12].

Only 10 patients (12,2%), 7 (20,59%) out of the treatment group, and 3 (6,25%) out of the control group, gave information on the intake of hormonal contraceptives. The difference between the groups is not statistically significant (χ^2 = 0,084; p > 0,05), probably due to a small number of observations.

Family oncological history of all patients was assessed. The cases of oncological diseases among relatives, especially breast cancer and ovarian cancer, were considered to be aggravated.

According to literature data, hereditary factors cause up to 10% of all cases of breast cancer. The criteria of genetic diagnosis of hereditary breast cancer include presence of 2 and more I–II-degree relatives, who had breast cancer, in the family; diagnosis of tumors in women of young age; bilateral breast lesion; primary multiplicity of tumors in the patient and their relatives; specific tumor associations (syndrome of family breast cancer / ovarian cancer, syndrome of family breast cancer / ovarian cancer / endometrial cancer / colon cancer (Lynch syndrome) etc.), diagnosis of breast cancer in men [13].

In total, 27 (32,93%) patients informed about the diagnosis of cancer in the family (Table 2). No statistically significant differences in the aggravation of oncological history was determined in both groups (χ^2 = 0,459; p > 0,05).

Таблиця 2. Розподіл хворих на метастатичний люмінальний (Her2-негативний) РГЗ в залежності від сімейного онкологічного анамнезу, n = 82
Table 2. Distribution of patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer depending on family oncological history, n = 82

Випадки онкологічних захворювань у родичів Cases of oncological diseases in relatives	Група хворих / Group of patients, n (%)		χ^2	p
	основна / treatment, n = 34	контрольна / control, n = 48		
РГЗ, рак яєчників, рак простати Breast cancer, ovarian cancer, prostate cancer	4 (11,76)	5 (10,42)	0,028	0,869
Рак легенів / Lung cancer	1 (2,94)	2 (4,17)		> 0,05
Рак шлунково-кишкового тракту Gastrointestinal cancer	4 (11,76)	3 (6,25)	0,441	>0,05
Інші види раку / Other types of cancer	2 (5,88)	6 (12,5)	0,459	>0,05
Всього / Total	11(32,35)	16 (33,33)	0,009	0,926
Ні / No	23(67,65)	32 (66,67)		
Всього / Total	34(100,0)	48 (100,0)		

У хворих на люмінальний (Her2-негативний) РГЗ, залучених у дослідження, найчастіше спостерігалось поєднане метастатичне ураження кісток в обох групах – 23 (67,65%) випадки в основній групі та 31 (64,58%) – у контрольній групі, проте статистично значущої різниці не виявлено (χ^2 = 0,083; p = 0,774). Ізольоване ураження кісток значно частіше було виявлено в контрольній

In the patients with luminal (HER2-negative) breast cancer, who were involved in the study, combined metastatic bone lesion was most often observed in both groups – 23 (67,65%) cases in the treatment group and 31 (64,58%) in the control group, however no statistically significant differences were detected (χ^2 = 0,083; p= 0,774). Isolated bone lesion was significantly more often detected

групі хворих на метастатичний РГЗ – 14 (29,17%) випадків проти одного (2,94%) випадку в основній групі (χ^2 = 0,003; p < 0,05).

Комбінацію двох та більше невісцеральних метастатичних вогнищ (з виключенням вісцеральних метастазів) діагностували тільки у 2 (5,88%) пацієнтів основної групи та у 10 (20,83%) контрольної групи, без статистично значущої різниці (χ^2 = 0,109; p = > 0,05). Серед вісцеральних метастазів переважали ураження легеневої тканини в обох групах – 19 (55,88%) випадків в основній групі та 15 (31,25%) випадків у контрольній групі (χ^2 = 4,975; p = 0,026). За частотою діагностування метастазів у печінку між основною та контрольною групами було виявлено різницю на рівні тенденції до статистичної значимості – 13 (38,24%) хворих в основній групі та 6 (12,5%) хворих у контрольній групі (χ^2 = 7,405; p = 0,007). Ізольовані вісцеральні метастази (тільки у легені чи тільки у печінку) було ініціально діагностовано у 4 (11,76%) хворих в основній групі та у 9 (18,75%) в контрольній групі (χ^2 = 0,299; p = 0,585).

Імуногістохімічний профіль пухлин

Історично вважається, що пухлини з рівнем експресії ER більше 50% характеризуються ефективнішою відповіддю на ГТ [14].

Досліджено, що середній рівень експресії ER у всіх хворих склав 80,5 ± 22,9%. Характерним виявилось, що високий рівень експресії ER (> 50%) був притаманний більшості пацієнток в обох групах – 29 (85,29%) в основній та 43 (89,58%) – в контрольній групі, без статистично значущих розбіжностей (χ^2 = 0,342; p = 0,559).

Експресія PR при люмінальному (Her2-негативному) РГЗ є одним із прогностичних маркерів агресивності перебігу захворювання та чутливості до ГТ. Відсутність експресії PR визначає люмінальний В підтип РГЗ та може бути фактором аберантної передачі сигналів факторів росту, що спричиняє резистентність до ГТ, незважаючи на наявну експресію ER [15].

Переважна більшість пацієнток – 27 (79,41%) хворих в основній групі та 43 (89,58%) хворих у контрольній групі мали експресію PR. Середній рівень експресії PR склав 42,7 ± 35,3%. Відсутність експресії PR було визначено у 7 (20,59%) хворих основної групи та 5 (10,42%) хворих контрольної групи. Статистично значущих відмінностей між групами не встановлено (χ^2 = 1,648; p = 0,200). Високу експресію PR (>50%) мали 15 (44,12%) пацієнток основної групи та 16 (33,33%) контрольної групи (χ^2 = 0,984; p = 0,322).

Відомо, що рівень індексу проліферації Ki-67 впливає на вибір тактики лікування пацієнток з метастатичним люмінальним РГЗ. Ki-67 являє собою антиген у ядрі клітин у всіх фазах клітинного циклу, окрім фази спокою (G0). У зв'язку з тим, що Ki-67 присутній лише в проліферуючих клітинах, даний маркер був рекомендований у 2013 році експертами St. Gallen International Breast Cancer Conference для стратифікації пухлин з високою та низькою проліферативною активністю. При індексі Ki-67 більше 20% гормонрецептор позитивні пухлини відносять до люмінального підтипу В. Наразі характер динамічних змін показників Ki-67 вивчається у контексті первинної резистентності пухлин до неоад'ювантної ГТ [16].

Досліджено, що середній рівень індексу проліферації Ki-67 у всіх пацієнток склав 29,98 ± 18,28%. Більшість хворих на метастатичний люмінальний (Her2-негативний) РГЗ як в основній групі (20 пацієнin the control group of patients with metastatic breast cancer – 14 (29,17%) cases compared to one (2,94%) case in the treatment group (χ^2 = 0,003; p < 0,05).

The combination of two and more non-visceral metastasis sites (excluding visceral metastases) was diagnosed only in 2 (5,88%) patients of the treatment group and in 10 (20,83%) patients of the control group without statistically significant difference (χ^2 = 0,109; p = > 0,05). Among visceral metastases, lung tissue lesions were prevalent in both groups – 19 (55,88%) cases in the treatment group and 15 (31,25%) cases in the control group (χ^2 = 4,975; p = 0,026). There was a difference in frequency of diagnosing metastases to the liver between the treatment and the control group at the level of tendency to statistical significance – 13 (38,24%) patients in the treatment group and 6 (12,5%) patients in the control group (χ^2 = 7,405; p = 0,007). Isolated visceral metastases (only to the lungs or only to the liver) were initially diagnosed in 4 (11,76%) patients in the treatment group and 9 (18,75%) in the control group (χ^2 = 0,299; p = 0,585).

Immunohistochemical profile of tumors

It is historically believed that tumors with ER expression level more than 50% are characterized by the more effective response to hormone therapy [14].

It was studied that the average ER expression level in all patients was 80,5 ± 22,9%. It turned out to be distinctive that the high level of ER expression (> 50 %) was present in the majority of the patients in both groups – 29 (85,29%) in the treatment group, and 43 (89,58%) – in the control group without statistically significant differences (χ^2 = 0,342; p = 0,559).

PR expression in luminal (HER2-negative) breast cancer is one of prognostic markers of aggressiveness of disease course and sensibility to hormone therapy. The absence of PR expression determines luminal B subtype of breast cancer and may be the factor of aberrant transmission of signals of growth factors, which contributes to resistance to hormone therapy despite the present ER expression [15].

The overwhelming majority of patients – 27 (79,41%) in the treatment group and 43 (89,58%) in the control group had PR expression. The average level of PR expression was 42,7 ± 35,3%. The absence of PR expression was determined in 7 (20,59%) patients of the treatment group and 5 (10,42%) patients of the control group. No statistically significant differences between the groups were established (χ^2 = 1,648; p = 0,200). High PR expression (> 50%) was in 15 (44,12%) patients of the treatment group and 16 (33,33%) of the control group (χ^2 = 0,984; p = 0,322).

It is known that the level of Ki-67 proliferation index affects the choice of treatment strategy of the patients with metastatic luminal breast cancer. Ki-67 is an antigen in a cell nucleus in all phases of the cell cycle, except for quiescence phase (G0). Because of the fact that Ki-67 is present only in proliferating cells, this marker was recommended in 2013 by the experts of St. Gallen International Breast Cancer Conference for stratification of tumors with high and low proliferative activity. When Ki-67 index is higher than 20%, hormone receptor-positive tumors are referred to as the ones of luminal subtype B. At present, the character of dynamic changes of Ki-67 values is studied in the context of primary resistance of humor to neoadjuvant hormone therapy [16].

It was researched that the average level of Ki-67 proliferation index in all patients was 29,98 ± 18,28%. The majo-

ток; 58,82%), так і в контрольній групі (28 пацієнток; 58,33%) мали експресію індексу Ki-67 понад 20%, без статистично значущих розбіжностей (χ^2 = 0,002; p = 0,965).

Молекулярно-генетичні особливості поліморфізмів гена естрогенового рецептора ESR1 (A-351G, T-397C) у хворих на метастатичний люмінальний (Her2-негативний) РГЗ

Отримані дані показали, що генотип АА за геном ESR1 (A-351G) спостерігався у 47 (57,3%) жінок. Поліморфні варіанти – AG та GG за геном ESR1 (A-351G) виявили у 27 (32,9%) та 8 (9,8%) пацієнток відповідно. Аналогічний розподіл виявлено за геном ESR1 (T-397C), а саме 44 (53,7%) випадки реєстрації генотипу ТТ та 25 (30,5%) і 13 (15,8%) випадків ТС і СС відповідно.

Виявлено статистично значущу розбіжність переважно в основній групі кількості пацієнток з наявністю як поліморфізмів 351 AG, 351 GG (χ^2 = 11,515; p < 0,001), так і поліморфізмів 397 TC, 397 CC (χ^2 = 32,816; p < 0,001) гена ESR1.

Об'єктивна відповідь на лікування

Проаналізовано відповідь на лікування ІА згідно з міжнародними критеріями RECIST 1.1. впродовж 12 місяців лікування. Загальну ефективність лікування (повна відповідь, часткова відповідь та стабілізація захворювання) мали 14 (63,64%) пацієнток основної групи та 13 (100%) контрольної з поліморфізмами AG та GG гена ESR1 (A-351G), p > 0,05. У 8 (36,36%) пацієнток з поліморфними варіантами гена ESR1 (A-351G) в основній групі було зареєстровано при першому контрольному обстеженні прогресування захворювання, що відповідає первинній нечутливості до терапії ІА. У контрольній групі таких пацієнток не було, різниця є значущою (χ^2 = 0,01525; p < 0,05).

У пацієнток – носіїв генотипів ТС та СС гена ESR1 (T-397C), в основній групі також частіше виявляли прогресування за критеріями RECIST 1.1. на фоні лікування ІА впродовж 12 місяців – 10 пацієнток (34,48%) в основній групі; 0% – в контрольній, проте різниця не є значущою (χ^2 = 0,07853; p > 0,05).

Ризики розвитку ранньої резистентності до ГТ ІА в залежності від наявності поліморфних варіантів гена ESR1

За допомогою розрахунків показників абсолютного та відносного ризиків, було проведено аналіз прогностичної ролі поліморфних генотипів A-351G за геном ESR1, з обчисленням 95% довірчого інтервалу (CI) (табл. 3).

Як відображено у табл. 3, наявність поліморфних варіантів A-351G за геном ESR1 значно збільшувала імовірність розвитку раннього прогресування на фоні гормонотерапії ІА в середньому в 2,4 рази (ВР 2,39; 95% ДІ = 1,41–4,04), (p < 0,001).

Для поліморфізмів 397 TC, 397 CC гена ESR1 також було проведено розрахунки показників абсолютного та відносного ризиків, з обчисленням 95% CI (табл. 4).

Визначено, що генотип T-397C також має прогностичне значення. Так, ризик виникнення раннього

rity of the patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer in both treatment group (20 patients; 58,82%) and control group (28 patients; 58,33%) had more than 20% expression of Ki-67 index without statistically significant differences (χ^2 = 0,002; p = 0,965).

Molecular genetic features of polymorphisms (A-351G, T-397C) of ESR1 estrogen receptor gene in patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer

The obtained data showed that AA genotype of ESR1 gene (A-351G) was observed in 47 (57,3%) women. Polymorphic variants – AG and GG of ESR1 gene (A-351G) were detected in 27 (32,9%) and 8 (9,8%) patients respectively. Analogical distribution was detected by ESR1 gene (T-397C), namely 44 (53,7%) registration cases of TT genotype and 25 (30,5%) and 13 (15,8%) cases of TC and CC respectively.

A statistically significant difference was mainly detected in the treatment group in a number of patients with the presence of both polymorphisms 351 AG, 351 GG (χ^2 = 11,515; p < 0,001) and polymorphisms 397 TC, 397 CC (χ^2 = 32,816; p < 0,001) of ESR1 gene.

Objective response to treatment

The response to the treatment with AIs was analyzed according to international RECIST 1.1. criteria during 12 months of treatment. 14 (63,64%) patients of the treatment group and 13 (100%) patients of the control group with polymorphisms AG and GG of ESR1 gene (A-351G), p > 0,05 had overall effectiveness (complete response, partial response, and stabilization of the disease). In 8 (36,36%) patients with polymorphic variants of ESR1 gene (A-351G) of the treatment group, the progression of the disease was detected during the first follow-up examination, and it corresponds with primary insensibility to the therapy with AIs. There were no such patients in the control group, difference is significant (χ^2 = 0,01525; p < 0,05).

In the patients who had TC and CC genotypes of ESR1 gene (T-397C) progression was also more often detected according to RECIST 1.1. criteria during the treatment with AIs for 12 months – 10 patients (34,48%) of the treatment group, 0% – of the control group, but the difference is not significant (χ^2 = 0,07853; p > 0,05).

Risks of development of early resistance to hormone therapy with AIs depending on the presence of polymorphic variants of ESR1 gene

Using the calculations of values of absolute and relative risks, the analysis of prognostic role of polymorphic genotypes A-351G of ESR1 gene was performed with calculation of 95% of confidence interval (CI), (Table 3).

As it is shown in Table 3, the presence of polymorphic variants A-351G of ESR1 gene significantly increased the probability of development of early progression during hormone therapy with AIs on average by 2,4 times (RR 2,39; 95% CI = 1,41–4,04) (p < 0,001).

For polymorphisms 397 TC, 397 CC of ESR1 gene calculations of absolute and relative risks were also performed with calculation of 95% of CI (Table 4).

It was determined that genotype T-397C also has prognostic significance. Indeed, the risk of appearance of early progression in patients with polymorphic variants

прогресування у хворих з поліморфними варіантами T-397C гена ESR1 підвищується в 4,5 рази (RR 4,55; 95% CI = 2,48–8,33), (p < 0,001).

T-397C of ESR1 gene increases by 4,5 times (RR 4,55; 95% CI = 2,48–8,33), (p < 0,001).

Таблиця 3. Роль поліморфних варіантів A-351G гена ESR1 у прогнозуванні ранньої резистентності до гормонотерапії ІА у хворих з метастатичним люмінальним (Her2-негативним) РГЗ
Table 3. The role of polymorphic variants A-351G of ESR1 gene in prognosing early resistance to hormone therapy with AIs in patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer

Абсолютний ризик в основній групі / Absolute risk in the treatment group	0,65
Абсолютний ризик у контрольній групі / Absolute risk in the control group	0,27
Відносний ризик (ВР) / Relative risk (RR)	2,39*
Стандартна похибка відносного ризику / Standard error of relative risk	0,27
Нижня межа 95% CI / Lower range of 95% CI	1,41
Верхня межа 95% CI/ Upper range of 95% CI	4,04

Примітки: *фактор підвищує частоту випадків (прямий зв'язок).
Notes: *factor increases the frequency of cases (direct connection)

Таблиця 4. Роль поліморфних варіантів T-397C гена ESR1 у прогнозуванні ранньої резистентності до гормонотерапії ІА у хворих з метастатичним люмінальним (Her2-негативним) РГЗ
Table 4. The role of polymorphic variants T-397C of ESR1 gene in prognosing early resistance to hormone therapy with AIs in patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cance

Абсолютний ризик в основній групі / Absolute risk in the treatment group	0,85
Абсолютний ризик у контрольній групі / Absolute risk in the control group	0,19
Відносний ризик (ВР) / Relative risk (RR)	4,55*
Стандартна похибка відносного ризику / Standard error of relative risk	0,31
Верхня межа 95 % CI Lower range of 95% CI	8,33
Нижня межа 95% CI / Upper range of 95% CI	2,48

Примітки: *фактор підвищує частоту випадків (прямий зв'язок).
Notes: *factor increases the frequency of cases (direct connection).

Загальна виживаність

Незважаючи на несприятливий прогноз поліморфізмів гена ESR1 на ефективність лікування ГТ ІА, ЗВ для більшості пацієнток, що була оцінена за методом Каплана–Майєра, склала більше 5 років. Так, показник середньої виживаності в основній групі склав 56,3 міс., у контрольній групі – 73,5 міс. (рис. 3).

Overall survival

In spite of unfavorable prognosis of ESR1 gene polymorphisms on the effectiveness of treatment with hormone therapy with AIs, OS for most patients, which was estimated by Kaplan–Meier method, was more than 5 years. Indeed, the value of mean survival was 56,3 months in the treatment group, 73,5 months in the control group (Fig. 3).

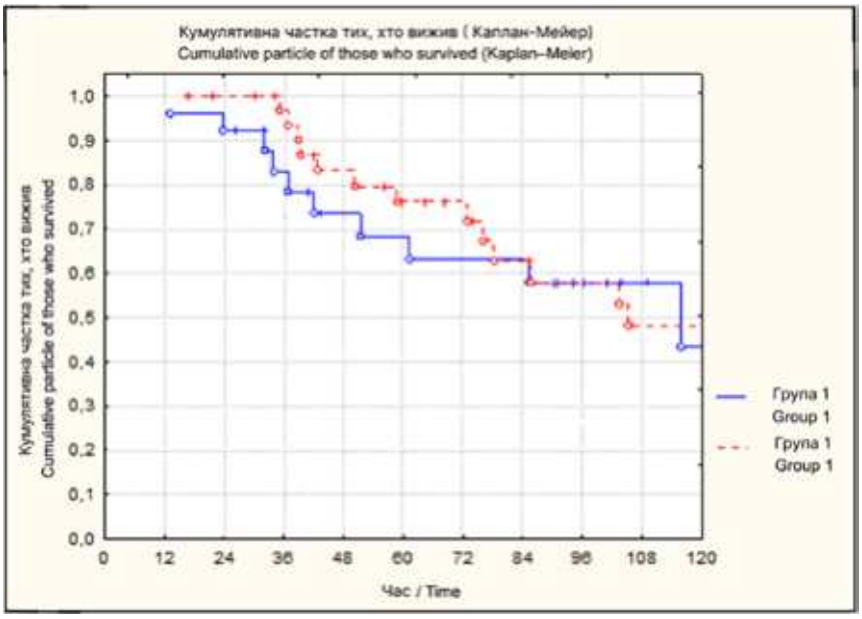


Рис. 3. Загальна виживаність у хворих на метастатичний люмінальний (Her2-негативний) РГЗ
Fig. 3. Overall survival in patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer

ВИСНОВКИ

Не встановлено зв'язку між анамнестичними даними пацієнтів (менопаузальний статус, індекс маси тіла, репродуктивна функція, прийом оральних контрацептивів, сімейний анамнез), крім супутньої гінекологічної патології ($p < 0,05$) та розвитком раннього прогресування РГЗ на фоні ГТ ІА.

Встановлено, що серед усіх пацієнток переважав генотип АА за геном ESR1 (A-351G) – 47 (57,3%) та 8 (9,8%) пацієнток відповідно.

За геном ESR1 (T-397C) визначено генотип ТТ у 44 (53,7%) випадках та ТС і СС у 25 (30,5%) та 13 (15,8%) випадках, відповідно.

Виявлено статистично значущу розбіжність переважно в основній групі кількості пацієнток з наявністю як поліморфізмів 351 AG, 351 GG ($\chi^2 = 11,515$; $p < 0,001$), так і поліморфізмів 397 TC, 397 CC ($\chi^2 = 32,816$; $p < 0,001$) гена ESR1.

Визначено, що первинна нечутливість до терапії ІА була статистично значно частішою в основній групі з поліморфними варіантами гена ESR1 (A-351G), ($\chi^2 = 0,01525$; $p < 0,05$).

Наявність поліморфних варіантів A-351G за геном ESR1 статистично значуще збільшувала імовірність розвитку раннього прогресування на фоні гормонотерапії ІА в середньому в 2,4 рази (RR 2,39; 95% CI = 1,41–4,04), ($p < 0,001$).

Ризик виникнення раннього прогресування у хворих з поліморфними варіантами T-397C гена ESR1 підвищується в 4,5 рази (RR 4,55; 95% CI = 2,48–8,33), ($p < 0,001$).

CONCLUSIONS

No connection between medical history data of the patients (menopausal status, body mass index, reproductive function, intake of oral contraceptives, family medical history), except for concomitant gynecologic pathology ($p < 0,05$), and development of early progression of breast cancer during hormone therapy with AIs.

It was determined that AA genotype of ESR1 gene (A-351G) was prevalent among all patients – 47 (57,3%) and 8 (9,8%) patients respectively.

TT genotype of ESR1 gene (T-397C) was determined in 44 (53,7%) of the cases and TC and CC in 25 (30,5%) and 13 (15,8%) cases respectively.

Statistically significant difference was mainly detected in the treatment group in a number of patients with the presence of both polymorphisms 351 AG, 351 GG ($\chi^2 = 11,515$; $p < 0,001$) and polymorphisms 397 TC, 397 CC ($\chi^2 = 32,816$; $p < 0,001$) of ESR1 gene.

It was determined that primary insensibility to the therapy with AIs was statistically significant more often in the treatment group with polymorphic variants of ESR1 gene (A-351G), ($\chi^2 = 0,01525$; $p < 0,05$).

The presence of polymorphic variants A-351G of ESR1 gene statistically significantly increased the probability of development of early progression during hormone therapy with AIs on average by 2,4 times (RR 2,39; 95% CI = 1,41–4,04) ($p < 0,001$).

The risk of appearance of early progression in patients with polymorphic variants T-397C of ESR1 gene increases by 4,5 times (RR 4,55; 95% CI = 2,48–8,33), ($p < 0,001$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Jatoi I., Rody A. Management of Breast Diseases. *Springer International Publishing Switzerland*. 2016. Vol. 2. 662 p. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-46356-8
2. Cardoso F., Senkus E. et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Annals of Oncology.* 2018. Vol. 29(8). P. 1634–1657. DOI: https://10.1093/annonc/mdy192
3. Budny A., Starosławska E. et al. Epidemiologia oraz diagnostyka raka piersi Polski. *Merkuriusz Lekarski*. 2019. Vol. 46(275). P. 195–204. DOI: https://medpress.com.pl/shop/index.php?id_product=1385&controller=product&id_lang=2
4. Carausu M., Bidard F.C. et al. ESR1 mutations: a new biomarker in breast cancer. *Expert Review of Molecular Diagnostics.* 2019. Vol. 19(7). P. 599–611. DOI: https:// 10.1080/14737159.2019.1631799
5. Cardoso F., Kyriakides S. et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2019. Vol. 30(8). P. 1194–1220. DOI: https://10.1093/annonc/mdz173
6. Pierce J., Ruth E. et al. Lifetime cigarette smoking and breast cancer prognosis in the After Breast Cancer Pooling Project. *Journal of the National Cancer Institute.* 2014. Vol. 106(1). djt359 p. DOI: https://10.1093/jnci/djt359
7. Sciaraffa T., Guido B. et al. Breast cancer risk assessment and management programs: A practical guide. *Breast Journal*. 2020. Vol. 26(8). P. 1556–1564. DOI: https://10.1111/tbj.13967
8. Lundberg F.E., Iliadou A.N. et al. The risk of breast and gynecological cancer in women with a diagnosis of infertility: a nationwide population-based study. *European Journal of Epidemiology.* 2019. Vol. 34(5). P. 499–507. DOI: https://10.1007/s10654-018-0474-9
9. Husby A., Wohlfahrt J. et al. Pregnancy duration and breast cancer risk. *Nature Communications.* 2018. Vol. 9(1). 4255 p. DOI: https://10.1038/s41467-018-06748-3.
10. Yuan X., Yi F. et al. Induced Abortion, Birth Control Methods, and Breast Cancer Risk: A Case-Control Study in China. *Journal of Epidemiology.* 2019. Vol. 29(5). P. 173–179. DOI: https://10.2188/jea.JE20170318
11 Hankinson S.E., Colditz G.A. et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study, United States). *Cancer Causes Control*. 1997. Vol. 8(1). P. 65–72. DOI: https://10.1023/a:1018435205695

REFERENCES

1. Jatoi I, Rody A. Management of Breast Diseases. *Springer International Publishing Switzerland.* 2016;2:662. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-46356-8
2. Cardoso F, Senkus E et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Annals of Oncology.* 2018;29(8):1634–57. (In English). DOI: https://10.1093/annonc/mdy192
3. Budny A, Starosławska E et al. Epidemiology and diagnosis of breast cancer in Poland. *Mercury the Doctor.* 2019;46(275):195–204. (In Polish). DOI:https://medpress.com.pl/shop/index.php?id_product=1385&controller=product&id_lang=2
4. Carausu M, Bidard FC et al. ESR1 mutations: a new biomarker in breast cancer. *Expert Review of Molecular Diagnostics.* 2019;19(7):599–611. (In English). DOI: https:// 10.1080/14737159.2019.1631799
5. Cardoso F, Kyriakides S et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2019;30(8):1194–220. (In English). DOI: https://10.1093/annonc/mdz173
6. Pierce J, Ruth E et al. Lifetime cigarette smoking and breast cancer prognosis in the After Breast Cancer Pooling Project. *Journal of the National Cancer Institute.* 2014;106(1):djt359. (In English). DOI: https://10.1093/jnci/djt359
7. Sciaraffa T, Guido B et al. Breast cancer risk assessment and management programs: A practical guide. *Breast Journal*. 2020;26(8):1556–64. (In English). DOI: https://10.1111/tbj.13967
8. Lundberg FE, Iliadou AN et al. The risk of breast and gynecological cancer in women with a diagnosis of infertility: a nationwide population-based study. *European Journal of Epidemiology.* 2019;34(5):499–507. (In English). DOI: https://10.1007/s10654-018-0474-9
9. Husby A, Wohlfahrt J et al. Pregnancy duration and breast cancer risk. *Nature Communications.* 2018;9(1):4255. (In English). DOI: https://10.1038/s41467-018-06748-3.
10. Yuan X, Yi F et al. Induced Abortion, Birth Control Methods, and Breast Cancer Risk: A Case-Control Study in China. *Journal of Epidemiology.* 2019;29(5):173–9. (In English). DOI: https://10.2188/jea.JE20170318
11. Hankinson SE, Colditz GA et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study, United States). *Cancer Causes Control*. 1997;8(1):65–72. (In English). DOI: https://10.1023/a:1018435205695

12. White N.D. Hormonal Contraception and Breast Cancer Risk. *American journal of lifestyle medicine*. 2018. Vol. 12(3). P. 224–226. DOI: https://10.1177/1559827618754833
13. Tung N.M., Boughey J.C. et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *Journal of clinical oncology.* 2020. Vol. 38(18). P. 2080–2106. DOI: https:// 10.1200/JCO.20.00299
14. Pagani O. et al. Absolute Improvements in Freedom From Distant Recurrence to Tailor Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women: Results From TEXT and SOFT. *Journal of clinical oncology.* 2020. Vol. 38(12). P. 1293–1303. DOI: https://10.1200/JCO.18.01967
15. Rajc J., Fröhlich I. et al. Prognostic impact of low estrogen and progesterone positivity in luminal B (Her2-negative) breast cancer. *Acta Clinica Croatica*. 2018. Vol. 57(3). P. 425–433. DOI: https://10.20471/acc.2018.57.03.04
16. Kanyılmaz G., Yavuz B. et al. Prognostic Importance of Ki-67 in Breast Cancer and Its Relationship with Other Prognostic Factors. *European Journal of Breast Health.* 2019. Vol. 15(4). P. 256–261. DOI: https://10.5152/ejbh.2019.4778

12. White ND. Hormonal Contraception and Breast Cancer Risk. *American journal of lifestyle medicine.* 2018;12(3):224–6. (In English). DOI: https://10.1177/1559827618754833
13. Tung NM, Boughey JC et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *Journal of clinical oncology.* 2020;38(18):2080–106. (In English). DOI: https:// 10.1200/JCO.20.00299
14. Pagani O et al. Absolute Improvements in Freedom From Distant Recurrence to Tailor Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women: Results From TEXT and SOFT. *Journal of clinical oncology.* 2020;38(12):1293–303. (In English). DOI: https://10.1200/JCO.18.01967
15. Rajc J, Fröhlich I et al. Prognostic impact of low estrogen and progesterone positivity in luminal B (Her2-negative) breast cancer. *Acta Clinica Croatica.* 2018;57(3):425–33. (In English). DOI: https://10.20471/acc.2018.57.03.04
16. Kanyılmaz G, Yavuz B et al. Prognostic Importance of Ki-67 in Breast Cancer and Its Relationship with Other Prognostic Factors. *European Journal of Breast Health.* 2019;15(4):256–61. (In English). DOI: https://10.5152/ejbh.2019.4778

Перспективи подальших досліджень

Краще розуміння різноманітності люмінального (Her2-негативного) РГЗ сприятиме оптимізації заходів з раннього виявлення резистентності до ГТ ІА, кращому відбору пацієнтів для комбінованих режимів ГТ, визначення її послідовності, а також може стати поштовхом для розробки нових лікарських засобів.

Prospects for further research

Better understanding of the diversity of luminal (HER-2 negative) breast cancer will contribute to optimization of activities for early detection of resistance to hormone therapy with AIs, better selection of patients for combined modes of hormone therapy, determination of its sequence, and can also inspire development of new medications.

Конфлікт інтересів

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Funding information

Financed by the State Budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Тарасенко Тетяна Євгенівна – молодший науковий співробітник науково-дослідного відділення хіміотерапії солідних пухлин Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України; вул. Ломоносова, буд. 33/43, м. Київ, Україна, 03022;
e-mail: tarasenko28te@gmail.com
моб.: +38 (098) 964-84-86
Внесок автора: *аналіз літератури, ідея та дизайн дослідження, включення пацієнтів, аналіз отриманих результатів, підготовка статті для публікації.*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Tarasenko Tetiana Yevhenivna – Junior Research Fellow of Research Department of Chemotherapy of Solid Tumors of National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine; 33/43, Lomonosova Str., Kyiv, Ukraine, 03022;
e-mail: tarasenko28te@gmail.com
tel.: +38 (098) 964-84-86
Author's contribution: *literature analysis, idea and design of research, involvement of patients, analysis of the obtained results, preparing the article for publication.*

Рукопис надійшов *Manuscript was received* 01.06.2022	Отримано після рецензування *Received after review* 14.06.2022	Прийнято до друку *Accepted for printing* 15.06.2022	Опубліковано *Published* 30.06.2022

Український радіологічний та онкологічний журнал. 2022. Т. 30. № 2. С. 62–71
Ukrainian journal of radiology and oncology. 2022;30(2):62–71

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

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.62-71
УДК: 616.5-006(-084.4)

Сучасні погляди на біопсію шкіри в алгоритмі діагностики дерматоонкологічних захворювань

Асланян С.А.[1,3], ORCID:0000-0002-4122-775X, e-mail: sergeyaslanyan@ukr.net
Гуменюк К.В.[1], ORCID: 0000-0001-8892-4061, e-mail: gkv73@ukr.net
Лисенко Д.А.[2], ORCID: 0000-0001-6793-3372, e-mail: bastyl@bigmir.net

[1]Українська військово-медична академія Міністерства оборони України, Київ, Україна
[2]Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України, Вінниця, Україна
[3]Приватний вищий навчальний заклад «Київський міжнародний університет», Київ, Україна

Modern views on skin biopsy in the diagnostic algorithm of dermatooncological diseases

Aslanyan S.A.[1,3], ORCID:0000-0002-4122-775X, e-mail: sergeyaslanyan@ukr.net
Gumeniuk K.V.[1], ORCID: 0000-0001-8892-4061, e-mail: gkv73@ukr.net
Lysenko D.A.[2], ORCID: 0000-0001-6793-3372, e-mail:bastyl@bigmir.net

[1]Ukrainian Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Ukraine, Kyiv, Ukraine
[2]National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, Ukraine
[3]Private higher education institution «Kyiv International University», Kyiv, Ukraine

Ключові слова:

біопсія шкіри, пухлини шкіри, діагностика, меланома.

Для кореспонденції:

Лисенко Дмитро Андрійович
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України, кафедра внутрішньої медицини № 2;
вул. Ващука, буд. 82, м. Вінниця, Україна, 02210;
e-mail: bastyl@bigmir.net

© Асланян С.А., Гуменюк К.В., Лисенко Д.А., 2022

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Злоякісні новоутворення шкіри є досить поширеними пухлинами в загальносвітовій популяції і серед населення України. Основним методом діагностики пухлин шкіри є біопсія, що дозволяє встановити діагноз на ранній стадії і забезпечує виліковування більшості пацієнтів.
Мета роботи. Оцінити сучасні рекомендації щодо біопсії шкіри при діагностиці дерматоонкологічних захворювань.
Матеріали та методи. Пошук джерел інформації проводився за допомогою баз даних PubMed та GoogleScholar із застосуванням таких ключових слів: біопсія шкіри, пухлини шкіри, діагностика, меланома. Серед виявлених джерел виключались роботи без статистичного аналізу, опис окремих випадків, статті без висновків, джерела із дублюючими результатами. Глибина пошуку складала 10 років.
Результати та їх обговорення. В результаті проведеного пошуку виявлено 57 публікацій, які відповідали задекларованій меті. Найпоширенішими методиками є: пункція, бритвенна біопсія, ексцизійна та інцизійна біопсія. Більшість настанов рекомендують проводити ексцизійну біопсію на всю товщину як бажану процедуру при підозрі на меланому. Вказується, що виявлено статистично значущий рівень смертності у групі з пункційною біопсією. У більшості спостережень не було виявлено значущих відмінностей щодо рецидиву меланоми у групах ексцизійної біопсії та пункційного розрізу. Через клінічну різноманітність меланоми відсутня уніфікація у типах біопсії, що проводяться для її діагностики. Найбільш неточним методом виявився метод панч-біопсії, що пов'язано з підвищеним ризиком низького рівня діагностики меланоми.
Висновки. Біопсія шкіри є обов'язковим першим кроком для встановлення остаточного діагнозу пухлини шкіри. Ексцизійна повна біопсія є найбільш виправданою діагностикою у більшості випадків. Раціональна техніка біопсії залишається питанням, що потребує подальшого вивчення.

Для цитування:

Асланян С.А., Гуменюк К.В., Лисенко Д.А. Сучасні погляди на біопсію шкіри в алгоритмі діагностики дерматоонкологічних захворювань. *Український радіологічний та онкологічний журнал.* 2022. Т. 30. № 2. С. 62–71. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.62-71

Key words:

skin biopsy, skin tumors, diagnosis, melanoma.

ABSTRACT

Background. Malignant neoplasms of the skin are fairly common tumors in the world population and among the population of Ukraine. The main method of diagnosing skin

For correspondence:

Lysenko Dmytro Andriyovych
National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, department of internal medicine No. 2;
82, Vashchuka Str., Vinnytsia, Ukraine, 02210;
e-mail: bastyl@bigmir.net

© *Aslanyan S.A., Gumeniuk K.V., Lysenko D.A., 2022*

tumors is a biopsy, which allows establishing a diagnosis at an early stage and ensures the cure of most patients.
Purpose. To evaluate modern recommendations for skin biopsy in the diagnosis of dermato-oncological diseases.
Materials and methods. The search for sources of information was conducted using the MEDLINE/PubMed, EMBASE/ExcerptaMedica, CochraneLibrary, PubMed та Google Scholar databases using the following keywords: skin biopsy, skin tumors, diagnosis, melanoma. Among the identified sources, works without statistical analysis, descriptions of individual cases, articles without conclusions, and sources with duplicate results were excluded. The search depth was 10 years.
Results. As a result of the conducted search, 57 publications were found that corresponded to the declared purpose. The most common methods are: puncture, shaving, excisional and incisional biopsy. Most guidelines recommend full-thickness excisional biopsy as the preferred procedure for the diagnosis of suspected melanoma. It is indicated that a statistically significant mortality rate was found in the puncture biopsy group. Most observations showed no significant differences in melanoma recurrence between excisional biopsy and puncture groups. Given the clinical diversity of melanoma, there is no uniformity in the types of biopsies performed to diagnose melanoma. The most inaccurate method turned out to be the punch biopsy method, which is associated with an increased risk of underdiagnosis of melanoma.
Conclusions. A skin biopsy is a mandatory first step to establish a definitive diagnosis of a skin tumor. Excisional complete biopsy is the most justified in most cases of diagnosis. Rational biopsy technique remains an issue that needs further study.

For citation:

Aslanyan SA, Gumeniuk KV, Lysenko DA. Modern views on skin biopsy in the diagnostic algorithm of dermato-oncological diseases. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2022;30(2):62–71. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.62-71

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Дана робота виконана в рамках науково-дослідної роботи Української військово-медичної академії Міністерства оборони України: «Розроблення сучасних методів діагностики та лікування гнійно-септичних ускладнень при бойовій хірургічній травмі», номер державної реєстрації 0120U101834, термін виконання 2019–2022 рр., керівник: полковник медичної служби, доктор медичних наук, професор кафедри військової хірургії Української військово-медичної академії Міністерства оборони України, Заслужений лікар України Я.Л. Заруцький.

Relationship with academic programs, plans and themes

The work was performed within the framework of the research project Ukrainian Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Ukraine «Development of modern diagnostic and treatment methods of purulent-septic complications in military surgical trauma», state registration number 0120U101834, period for performance 2019–2022, led by colonel of the medical service, doctor of medical sciences, professor of the Department of Military Surgery of the Ukrainian Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Ukraine, Honored Doctor of Ukraine Ya.L. Zarutskyy.

ВСТУП

Злоякісні новоутворення шкіри є досить поширеними пухлинами в загальносвітовій популяції і серед населення України [1, 2]. В Україні, за даними Національного канцер-реєстру, захворюваність на цю патологію у 2018–2019 рр. становила 7,9 випадки на 100 тисяч населення [2]. В інших країнах цей показник знаходиться на дещо вищому рівні. Серед населення Європи у одного з кожних 50 осіб розвивається меланома [3]. Показники захворюваності на меланому відрізняються залежно від географічного розташування країни, статі, віку, професії та соціально-економічного статусу [4]. У розвинених країнах встановлена тенденція до зростання кількості хворих на меланому, особливо серед людей молодого віку. Рівень захворюваності на меланому щорічно продовжує зростати в Сполучених Штатах [5]. У 2016 році було зареєстровано 82476 нових випадків меланоми і захворюваність на меланому зростає швидше, ніж на будь-яку іншу злоякісну пухлину, близько 7230 осіб померли від меланоми в 2019 році в США, і якщо тенденція смертності від

INTRODUCTION

Malignant neoplasms of the skin are fairly common tumors in the world population and among the population of Ukraine [1, 2]. According to the data of the National Cancer Registry of Ukraine, morbidity in 2018–2019 was 7.9 cases on 100 thousand [2]. In the others countries this indicator is located on something higher levels. In the population of Europe, 1 out of every 50 people develops melanoma [3]. The melanoma rates vary depending on geographic location, country, gender, age, profession, and socioeconomic status [4] among developed countries, there is a trend toward an increase in the number of melanoma patients, especially among young people. The rate of melanoma continues to increase annually in the United States [5]. In 2016, there were 82,476 new cases of melanoma and the incidence of melanoma is increasing faster than any other malignancy, about 7,230 people died of melanoma in 2019 in the US, and if melanoma mortality trends continue, it is projected that melanoma will be the only tumor, without reducing mortality from cancer [5]. Most skin melanomas have

меланоми продовжиться, прогнозується, що меланома буде єдиною пухлиною без зниження смертності від раку [5]. Більшість шкірних меланом мають підвищений ризик прогресування та високу летальність [6]. В цілому, з 2006 по 2016 рік захворюваність на меланому зросла на 39% у всьому світі, причому рівень смертності від меланоми становив 0,7% смертей від усіх видів раку [1].

Враховуючи серйозність прогнозу при даному захворюванні, важливо відзначити, що рання діагностика новоутворень шкіри, особливо меланоми, суттєво покращує прогноз щодо виживання та одужання [7]. Встановлено, що саме рання діагностика меланоми є найважливішим фактором виживання пацієнта при стандартній терапії, яка рекомендована при конкретній стадії захворювання [8]. Діагноз вважається раннім якщо на стадії радіального розвитку виявляється час, протягом якого неопластичні клітини обмежені епідермісом.

Верифікація клінічного діагнозу меланоми є важливим етапом діагностики, оскільки у клінічній практиці він є суб'єктивним і ґрунтується на аналізі морфологічних ознак у конкретного пацієнта. Візуальний огляд із застосуванням дерматоскопії дозволяє запідозрити наявність пухлини шкіри у пацієнта, що значно покращує діагностику, однак кінцевим етапом залишається біопсія новоутворення [9]. І хоча пропонується ціла низка нових методів діагностики із використанням аналізу зображень за допомогою штучного інтелекту [10], але в усіх рекомендаціях підкреслюється, що основним методом діагностики пухлин шкіри є біопсія, яка дозволяє встановити діагноз на ранній стадії, і забезпечує виліковування більшості пацієнтів [11].

Однак показання до біопсії шкіри є досить суперечливими у різних рекомендаціях та настановах, також варіюються запропоновані методики біопсії, що мають використовуватись при діагностиці меланоми [12]. Підкреслюється, що вибір неадекватної техніки біопсії може затримати або створити труднощі у встановленні діагнозу або, в гіршому випадку, може призвести до хибнонегативного результату [13].

Однак, навіть такий важливий аспект на сьогодні не впливає на різноманітні рекомендації щодо проведення біопсії шкіри при діагностиці новоутворень шкіри, де існують досить протилежні погляди, що потребує подальшого узгодження [14, 15].

Мета роботи – оцінити сучасні рекомендації щодо біопсії шкіри при діагностиці дерматоонкологічних захворювань.

an increased risk of progression and high mortality [6]. Overall, the incidence of melanoma increased by 39% worldwide from 2006 to 2016, with the death rate from melanoma estimated to be 0.7% of all cancer deaths [1].

Given the severity of the prognosis for this disease, it is important to note that early diagnosis of skin neoplasms, especially melanoma, significantly improves the prognosis for survival and recovery [7]. It has been established that the early diagnosis of melanoma is the most important factor in patient survival with standard therapy recommended for a specific stage of the disease [8]. The diagnosis is considered early, when the time during which the neoplastic cells are limited by the epidermis is detected at the stage of radial development.

Verification of the clinical diagnosis of melanoma is an important stage of diagnosis, since in clinical practice it is subjective and based on the analysis of morphological features in a specific patient. A visual examination using dermatoscopy makes it possible to suspect the presence of a skin tumor in a patient, which significantly improves the diagnosis, but the final stage remains a biopsy of the neoplasm [9]. And although a number of the new diagnostic methods are proposed using image analysis with the help of artificial intelligence [10], all recommendations emphasize that the main method of diagnosing skin tumors is biopsy, which makes it possible to establish a diagnosis at an early stage and ensures the cure of most patients [11].

However, the indications for skin biopsy are quite contradictory in various recommendations and guidelines, and the proposed biopsy techniques to be used in the diagnosis of melanoma also vary [12]. It is emphasized [13] that choosing an inadequate biopsy technique can delay or create difficulties in establishing a diagnosis or, in the worst case, can lead to a false negative result.

However, even such an important aspect today does not affect various recommendations [14, 15] regarding conducting a skin biopsy in the diagnosis of skin neoplasms, where there are quite opposite views, which requires further coordination.

The purpose of the work is to assess modern recommendations for skin biopsy in the diagnosis of dermatooncological diseases.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

При підготовці роботи було використано аналітичний та синтетичний методи дослідження з наступним використанням методів індукції та дедукції. Пошук джерел інформації проводився за допомогою баз даних MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, Cochrane Library, PubMed та Google Scholar із застосуванням таких ключових слів: біопсія шкіри, пухлини шкіри, діагностика, меланома. Серед виявлених джерел виключались роботи без статистичного аналізу, опис окремих випадків, статті без висновків, джерела із дублюючими результатами. Глибина пошуку складала 10 років.

MATERIALS AND METHODS

Analytical and synthetic research methods were used in the preparation of the work, followed by the use of induction and deduction methods. The search for sources of information was carried out using the databases MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, Cochrane Library, PubMed and Google Scholar using the following keywords: skin biopsy, skin tumors, diagnosis, melanoma. Among the identified sources, works without statistical analysis, descriptions of individual cases, articles without conclusions, and sources with duplicate results were excluded. The search depth was 10 years.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами пошуку виявлено 57 наукових джерел, що відповідали меті роботи. Біопсія шкіри, як зазначено вище, є основною діагностичною процедурою, яка зазвичай проводиться для діагностики дерматоонкологічних новоутворень. Існуючі методи біопсії шкіри мають технічні розбіжності та розрізняються за основними факторами, що враховують місце, глибину та ширину ушкодження. Мета біопсії – надати гістологу якомога більше тканини із місця з найвищими шансами діагностичного результату, викликаючи при цьому якомога менше пошкодження та погіршення якості життя пацієнта [16].

Однак у сучасній практиці лікарі використовують різноманітні методи біопсії через уподобання лікаря або пацієнта, складні анатомічні розташування та розміри уражень без урахування клінічної необхідності. Найпоширеніші методи біопсії, які рекомендуються на сьогодні, включають: 1) повну ексцизійну біопсію за допомогою скальпеля, 2) інцизійну біопсію за допомогою скальпеля, 3) ексцизійну пункційну біопсію, обмежену площею поверхні панч-інструменту, 4) інцизійну панч-біопсію з видаленням лише частини ураження, 5) глибоку бритвенну біопсію (shave biopsy) з використанням або скальпеля, або леза бритви [17].

Серед згаданих вище методів бритвенна або блюдцеподібна біопсія (висікання лезом бритви або скальпелем) є найпоширенішою технікою, яка внаслідок простоти та ефективності використовується дерматологами. Однак існує думка, що використання поверхневої біопсії без висікання ретикулярної дерми або панч-біопсії, що має неповну глибину і товщину, може призвести до помилки в результаті гістологічного дослідження, розсічення пухлини через її площину потенційно може сприяти розповсюдженню клітин пухлини і навіть підвищенню ризику смертності [18]. Особливо небезпечним є ризик помилки відбору зразків, оскільки не всі ураження шкіри потрапляють у препарат для подальшого дослідження. Тому сучасні рекомендації однозначно застерігають від часткових розрізів для оцінки пігментованих уражень, підозрілих на меланому [19, 20]. Підводячи підсумки можемо зазначити, що інцизійна пункційна біопсія може призвести до невиявлення пухлини шкіри або недооцінки справжньої глибини за Бреслоу.

Однак існують випадки коли панч-біопсія є більш прийнятною, ніж ексцизійна біопсія, оскільки її застосування може призвести до суттєвого погіршення якості життя пацієнта [21]. Виправданим є використання інцизійної біопсії у випадку пігментних пухлин розміром понад 2 см з певними анатомічними локалізаціями, повне видалення яких призведе до важливих косметичних та функціональних змін: обличчя, вуха, шкіра голови, руки, пахви, піднігтьова ділянка, також, якщо у пацієнта пігментна пухлина з низькою підозрою на злоякісність, або у випадку дуже великих пігментних пухлин, повне видалення яких призведе до невиправдано великих дефектів шкіри за відсутності чіткого діагнозу [22, 23]. Вирізаючи лише фрагмент з макроскопічно найбільш підозрілої пухлини, інцизійна біопсія іноді не забезпечує патологоанатома препаратом максимальної товщини і, таким чином, перешкоджає точній оцінці первинної пухлини, що призводить до віднесення пацієнтів до більш сприятливої за прогнозом групи [24].

RESULTS AND DISCUSSION

According to the results of the search, 57 scientific sources were found that corresponded to the purpose of the work. Skin biopsy, as mentioned above, is the main diagnostic procedure that is usually performed to diagnose dermato-oncological neoplasms. Existing methods of skin biopsy have technical differences and differ based on the main factors that take into account the location, depth and width of the lesion. The purpose of the biopsy is to provide the histologist with as much tissue as possible, from the place with the highest chances of a diagnostic result, while causing as little damage and disruption of the patient's quality of life as possible [16].

However, in current practice, physicians use a variety of biopsy techniques due to physician or patient preference, complex anatomic locations, and lesion sizes regardless of clinical necessity. The most common biopsy techniques recommended today include: 1) total excisional scalpel biopsy, 2) incisional scalpel biopsy, 3) excisional puncture biopsy limited to the surface area of the punch instrument, 4) incisional punch biopsy with only partial removal lesions, 5) deep shave biopsy using either a scalpel or a razor blade [17].

Among the methods mentioned above, the razor or saucer biopsy (excision with a razor blade or scalpel) is the most common technique used by dermatologists due to its simplicity and effectiveness. However, it is believed that the use of a superficial biopsy without excision of the reticular dermis or a punch biopsy that has incomplete depth and thickness may lead to an error in the histological examination, dissection of the tumor through its plane, which can potentially contribute to the spread of tumor cells and even increase the risk of mortality [18]. The risk of sample selection error is especially dangerous, since not all skin lesions fall into the preparation for further research. Therefore, modern recommendations clearly warn against partial incisions for the evaluation of pigmented lesions suspicious for melanoma [19, 20]. Summing up, we can note that incisional puncture biopsy may lead to the failure to detect a skin tumor or an underestimation of the true depth according to Breslow.

However, there are cases when a punch biopsy is more acceptable than an excisional biopsy, because its use can lead to a significant deterioration of the patient's quality of life [21]. The use of incisional biopsy is justified in the case of pigment tumors larger than 2 cm with certain anatomical localizations, the complete removal of which will lead to important cosmetic and functional changes: face, ears, scalp, hands, armpits, subungual region [22, 23]. Also, if the patient has a pigment tumor with a low suspicion of malignancy, or in the case of very large pigment tumors, the complete removal of which will lead to unnecessarily large skin defects in the absence of a clear diagnosis. By cutting out only a fragment from the macroscopically most suspicious tumor, an incisional biopsy sometimes does not provide the pathologist with a sample of the maximum thickness and, thus, prevents an accurate assessment of the primary tumor, which leads to assigning patients to a group with a more favorable prognosis [24].

An incisional biopsy is justified in the presence of a pigmented giant nevus with a recently macroscopically changed area. But even in such cases, there remains a high risk of not detecting melanoma and its stage, which,

Інцизійна біопсія виправдана при наявності пігментного велетенського невусу з нещодавно макроскопічно зміненою ділянкою. Але навіть у таких випадках залишається високий ризик невиявленння меланоми і її стадії, що, за деякими статистичними даними, коливається в межах 16–43% і, відповідно, позбавляє пацієнта адекватної терапії, відповідної реальній стадії, та погіршує прогноз [25]. І навпаки, надмірне визначення стадії виключено в пухлинах, які поширюються вздовж придатків шкіри, діагностика, відповідно, утруднюється при невеликому фрагменті пухлини і, таким чином, пацієнт піддається невиправдано агресивному лікуванню [26].

Незважаючи на наведені вище припущення, у кількох дослідженнях встановлено, що часткове видалення пухлини не впливає на подальший прогноз захворювання, на загальне виживання, та на виживання без захворювання [27, 30]. Припускають, що даний факт пояснюється тим, що в більшості випадків повне видалення залишків утворення досягається протягом відносно короткого часу після першого втручання (2–3 місяці), що теоретично запобігає прогресії захворювання [31].

Існують узгоджені дані, які свідчать про відсутність реальних відмінностей у прогнозі ризику рецидиву, періоді без захворювання або загальному виживанні пацієнтів з меланомою залежно від типу виконаної біопсії [32, 34]. Однак, лише шляхом повного висічення підозрілого утворення можливо отримати матеріал для адекватного гістологічного дослідження, що дозволяє оцінити справжню глибину ураження і таким чином досягти точного визначення стадії.

Отже у діагностиці меланоми надають перевагу використанню ексцизійної біопсії на повну товщину для досягнення найкращої точності гістологічного дослідження та визначення глибини пухлини за Бреслоу [35, 36]. Практика висічення на всю товщину з відступом 1–3 мм від краю пігментованого ураження дозволяє отримати інформацію, яка є суттєвою для визначення стадії та лікування. У рекомендаціях Американської академії дерматології (США) описано три методи виконання діагностичної ексцизійної біопсії: (1) еліптична ексцизія, (2) панч-біопсія навколо клінічного ураження або (3) глибока бритвенна біопсія (сауцеризація), що поширюється на глибокий ретикулярний шар дерми [37]. Надзвичайно важливо, щоб усі ці методи використовувалися з відступом від бічного краю (1–3 мм) і на повну товщину в глибину [38].

Можемо зробити висновок, що ексцизійна біопсія первинної пухлини з вузьким відступом від краю (1–3 мм) завоювала позиції в боротьбі з іншими видами біопсії, хоча й не вилучила їх повністю з діапазону можливостей встановлення діагнозу в окремих ситуаціях [38]. Орієнтація ексцизії повинна брати до уваги локальні лінії натягу, щоб зменшити необхідність пересадки шкіри або великих реконструктивних процедур [39]. Індивідуальний підхід полягає у круглому висіченні із запропонованими краями та подальшому висіченні розширень тегументу, необхідних для лінійного закриття, які чітко виявляються під впливом локального натягу тканини [40].

Якщо пухлини настільки великі, що їх повне видалення залишило б значний косметичний або функціональний дефект, рекомендується застосування іншого типу техніки, такого як бритвенна або панч-біопсія [41, 43]. Проте кожен із них має кілька недоліків, according to some statistical data, ranges from 16–43% and, accordingly, deprives the patient of adequate therapy corresponding to the real stage and worsens the prognosis [25]. Conversely, excessive determination of the stage is excluded in tumors that spread along the appendages of the skin, the diagnosis, accordingly, is difficult with a small fragment of the tumor and, thus, the patient is subjected to unnecessarily aggressive treatment [26].

Despite the above assumptions, several studies have found that partial tumor removal does not affect the patient's future prognosis, neither overall survival nor disease-free survival [27–30]. It is assumed that this fact is explained by the fact that in most cases the complete removal of the remnants of the formation is achieved within a relatively short time after the first intervention (2–3 months), which theoretically prevents the progression of the disease [31].

There is consistent evidence that there are no real differences in the prognosis, risk of recurrence, disease-free period, or overall survival of patients with melanoma depending on the type of biopsy performed [32, 34]. However, only by complete excision of a suspicious formation is it possible to obtain material for an adequate histological examination, which allows one to assess the true depth of the lesion and thus achieve an accurate determination of the stage.

Therefore, when diagnosing melanoma, preference is given to using a full-thickness excisional biopsy to achieve the best accuracy of histological examination and determine the depth of the tumor according to Breslow [35, 36]. The practice of full-thickness excision with a margin of 1–3 mm from the edge of the pigmented lesion allows obtaining information that is essential for determining the stage and treatment. The recommendations of the American Academy of Dermatology describe 3 methods of diagnostic excisional biopsy: (1) elliptical excision, (2) punch biopsy around the clinical lesion or (3) deep shave biopsy (saucerization) extending to the deep reticular layer of the dermis [37]. It is extremely important that all these methods are used with a margin from the lateral edge (1–3 mm) and for full thickness in depth [38].

We can conclude that the excisional biopsy of the primary tumor with a narrow margin from the edge (1–3 mm) gained ground in the fight against other types of biopsy, although it did not completely remove them from the range of possibilities for establishing a diagnosis in certain situations [38]. Excision orientation should take into account local lines of tension to reduce the need for skin grafts or extensive reconstructive procedures [39]. An individual approach consists in circular excision with proposed edges and further excision of the extensions of the tegument necessary for linear closure, which are clearly revealed under the influence of local tissue tension [40].

If the tumors are so large that their complete removal would leave a significant cosmetic or functional defect, the use of another type of technique, such as shave or punch biopsy, is recommended [41, 43]. However, each of them has several drawbacks, such as the risk of missing malignant changes of melanocytic lesions and/or not determining the true thickness of the tumor. In the case of razor biopsy, the scarring process at the base of the biopsy field will complicate the identification of malignant cells and the measurement of tumor thickness [44].

наприклад, ризик пропустити злоякісні зміни меланоцитарних уражень та/або не визначити справжню товщину пухлини. У випадку бритвенної біопсії процес рубцювання в основі поля біопсії ускладнить ідентифікацію злоякісних клітин і виміру товщини пухлини [44].

У разі застосування оптимальної біопсії постає питання широкого висічення вже верифікованої пухлини. Стандартизованим підходом є поля до 4–5 см, що ґрунтуються на суб'єктивному погляді експертів і потребують подальшого обґрунтування в результаті аналізу клінічних даних [45].

Існують дані, що висічення має проводитись з краєм здорової тканини, прямо пропорційним індексу Бреслоу первинної пухлини [46, 47]. Це повторне втручання вважається обов'язковим, хоча існує два великих патологічних дослідження, які показали, що наявність значних залишків пухлинної тканини навряд чи виявиться за відсутності її макроскопічної ідентифікації у всьому зразку [48, 49]. На сьогодні видається невиправданим використання широкого висічення навколо пухлинної тканини (до 5 см), що виправдовувалось наявністю змінених меланоцитів у даній ділянці [50, 51], однак таке втручання призводить до значного косметичного дефекту. Результати сучасних досліджень мали визначити оптимальний розмір висічення із максимальною безпекою та мінімальним ризиком рецидиву, оскільки саме рецидив є основним фактором ризику щодо виживаності [52, 53]. Результати цих досліджень досить неоднозначні і потребують подальшого уточнення, оскільки вимагають застосування інших критеріїв, крім індексу Бреслоу, особливо неоднорідність самої пухлини [54].

На сьогодні багато експертів визнає, що на основі отриманих даних неможливо визначити оптимальний розмір видалення і наразі слід застосовувати існуючі рекомендації, зазначивши, що лікування має бути індивідуальним для кожного пацієнта [55, 56]. Залишається також відкритим питання щодо оптимального часу між діагностичною біопсією та широкою резекцією з метою лікування. Більшість досліджень вказують, що немає жодних доказів того, що на загальну виживаність і виживаність без захворювання впливає інтервал часу між двома операціями, якщо він не перевищує 90 днів [57].

Підводячи підсумок нашого короткого огляду, можемо зазначити основні положення щодо застосування біопсії в алгоритмі діагностики злоякісних новоутворень шкіри.

Раннє виявлення, найсучасніша біопсія та широке локальне висічення відповідно до принципів доказової медицини, безумовно покращать прогноз для конкретного пацієнта. На сьогодні на жаль не існує узгодженої точки зору щодо еталонного використання біопсії в діагностиці та лікуванні меланоми.

When solving the question of optimal biopsy, the question of wide excision of an already verified tumor arises. The standardized approach is fields up to 4–5 cm, which is based on the subjective opinion of experts and requires further justification as a result of the analysis of clinical data [45].

There is evidence that excision should be performed with a margin of healthy tissue directly proportional to the Breslow index of the primary tumor [46, 47]. This reintervention is considered mandatory, although there are two large pathological studies that have shown that the presence of significant residual tumor tissue is unlikely to be detected in the absence of its macroscopic identification in the entire specimen [48, 49]. Today, the use of wide excision around the tumor tissue (up to 5 cm), which was justified by the presence of altered melanocytes in the area [50, 51], however, such an intervention leads to a significant cosmetic defect, seems unjustified. The results of modern research aimed at determining the optimal size of excision with maximum safety and minimal risk of recurrence, since recurrence is the main risk factor for survival [52, 53]. The results of these studies are quite ambiguous and require further clarification, as they require the use of other criteria in addition to the Breslow index, especially the heterogeneity of the tumor itself [54].

Today, many experts admit that based on the obtained data, it is impossible to determine the optimal size of removal and currently the existing recommendations should be applied, noting that the treatment should be individual for each patient [55, 56]. The question of the optimal time between diagnostic biopsy and wide resection for curative purposes also remains open. Most studies indicate that there is no evidence that overall survival and disease-free survival are affected by the time interval between 2 operations, if it does not exceed 90 days [57].

Summing up our brief review, we can note the main points regarding the use of biopsy in the algorithm for diagnosing malignant skin neoplasms.

Early detection, state-of-the-art biopsy and wide local excision in accordance with the principles of evidence-based medicine will definitely improve the prognosis of a particular patient. To date, unfortunately, there is no agreed point of view regarding the standard use of biopsy in the diagnosis and treatment of melanoma.

ВИСНОВКИ

Біопсія шкіри є обов'язковим першим кроком для встановлення остаточного діагнозу пухлини шкіри.

Повна ексцизійна біопсія у більшості випадків діагностики є найбільш виправданою.

Раціональна техніка біопсії залишається питанням, що потребує подальшого вивчення.

CONCLUSIONS

The skin biopsy is a mandatory first step to establish a definitive diagnosis of a skin tumor.

The complete excisional biopsy is the most justified in most cases of diagnosis.

The rational biopsy technique remains an issue that needs further study.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Bolick N.L., Geller A.C. Epidemiology of melanoma. *Hematology/ Oncology Clinics.* 2021. № 35(1). P. 57–72. DOI: https://doi.org/10.1016/j.hoc.2020.08.011
2. National Cance rRegistry of Ukraine: short description of the data baseas of January. 2020. *Cancerin Ukraine 2018–2019*. URL: http://www.ncru.inf.ua/publications/
3. Dzwierzynski W. Melanoma Risk Factors and Prevention Clinics in plasticsurgery. 2021. № 48(4). P. 543–550. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cps.2021.05.001
4. Bobos M. Histopathologic class ification and prognostic factors of melanoma: a 2021 update. *Italian Journal of Dermatology and Venereology.* 2021. № 156(3). P. 300–321. DOI: https://doi.org/10.23736/S2784-8671.21.06958-3
5. Hopkins Z.H., Moreno C., Carlisle R., Secrest A.M. Melanoma prognosis in the United States: Identifying barriers for improved care. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2019. № 80(5). P. 1256–1262. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.01.003
6. Becevic M., Smith E., Golzy M., Bysani R., Rosenfeld A., Mutrux E.R., Edison K. Melanoma extension for community healthcare outcomes: A feasibility study of melanoma screening implementation in primary care settings. *Cureus*. 2021. Vol. 13(5). DOI: https://doi.org/10.7759/cureus.15322
7. Liszkay G., Kiss Z., Gyulai R., Oláh J., Holló P., Emri G., Polgár C. Changing Trends in Melanoma Incidence and Decreasing Melanoma Mortality in Hungary Between 2011 and 2019: A Nationwide Epidemiological Study. *Frontiers in oncology.* 2021. Vol. 10. 612459 p. DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2020.612459
8. Marushchak O., Hazan E., Kriegel D.A. Analyzing Controversies in Management and Surveillance of Early-Stage Melanoma. *Oncology and Therapy.* 2020. Vol. 8(2). P. 191–196.
9. Naik P.P. Cutaneous malignant melanoma: A review of early diagnosis and management. *World Journal of Oncology.* 2021. Vol. 12(1). 7 p.
10. Goyal M., Knackstedt T., Yan S., Hassanpour S. Artificial intelligence-based image classification methods for diagnosis of skin cancer: Challenges and opportunities. *Computers in Biology and Medicine*. 2020. Vol. 127. 104065 p. DOI: https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2020.104065
11. Swetter S. M., Tsao H., Bichakjian C. K. et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2019. Vol. 80.1. P. 208–250. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.08.055
12. Orzan O.A., Șandru A., Jecan C.R. Controversies in the diagnosis and treatment of early cutaneous melanoma. *Journal of medicine and life*. 2015. Vol. 8(2). P. 132–141.
13. Khushalani N.I., Truong T.G., Thompson J. F. Current Challenges in Access to Melanoma Care: A Multidisciplinary Perspective. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2021. Vol. 41. P. e295–e303. DOI: https://doi.org/10.1200/EDBK_320301
14. Perez M.C., Orcutt S.T., Zager J.S. Current standards of surgical management in primary melanoma. *GiornaleItaliano di Dermatologia*. 2018. Vol. 153(1). P. 56–67. DOI: https://doi.org/10.23736/S0392-0488.17.05768-6
15. Sladden M.J., Nieweg O.E., Howle J., Coventry B.J., Thompson J.F. Updated evidence-based clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma: definitive excision margins for primary cutaneous melanoma. *Medical Journal of Australia*. 2019. Vol. 208(3). P. 137–142. DOI: https://doi.org/10.5694/mja17.00278
16. Ramsey M.L., Rostami S. Skin Biopsy. 2022 Jan 21. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. URL: StatPearls
17. Santamaria-Barria J.A., Mammen J.M.V. Surgical Management of Melanoma: Advances and Updates. *Current Oncology Reports*. 2022. P. 1–8. DOI: https://doi.org/10.1007/s11912-022-01289-x
18. Alroujayee A.S. Skin biopsy: A better way to mark the skin before punch biopsy procedures. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2021. Vol. 82(2). P. e51–e52. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.02.007
19. Swetter S.M., Thompson J.A., Albertini M.R., Barker C.A., Baumgartner J., Boland G., Engh A.M. NCCN Guidelines® insights: melanoma: cutaneous, version 2.2021: featured updates to the NCCN guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2021. Vol. 19(4). P. 364–376. DOI: https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.00186
20. Mar V.J., Soyer H.P., Button-Sloan A., Fishburn P., Gyorki D.E., Hardy M., Henderson M., Thompson J.F. Diagnosis and management of cutaneous melanoma. *Australian journal of general practice.* 2020. Vol. 49(11). P. 733–739. DOI: https://doi.org/10.31128/AJGP-02-20-5238
21. Beard C.J., Ponnarasu S., Schmieder G.J. Excisional Biopsy. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2022. URL: StatPearls
22. Grover C., Bansal S. Nail Biopsy: A User's Manual. *Indian dermatology online journal.* 2018. Vol. 1. P. 3–15. DOI: https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_268_17

REFERENCES

1. Bolick NL, Geller AC. Epidemiology of melanoma. *Hematology/ Oncology Clinics.* 2021;35(1):57–72. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.hoc.2020.08.011
2. National Cance rRegistry of Ukraine: short description of the data baseas of January. 2020. *Cancerin Ukraine 2018–2019*. (In English). URL: http://www.ncru.inf.ua/publications/
3. Dzwierzynski W. Melanoma Risk Factors and Prevention Clinics in plasticsurgery. 2021;48(4):543–50. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.cps.2021.05.001
4. Bobos M. Histopathologic class ification and prognostic factors of melanoma: a 2021 update. *Italian Journal of Dermatology and Venereology.* 2021;156(3):300–21. (In English). DOI: https://doi.org/10.23736/S2784-8671.21.06958-3
5. Hopkins ZH, Moreno C, Carlisle R, Secrest AM. Melanoma prognosis in the United States: Identifying barriers for improved care. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2019;80(5):1256–62. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.01.003
6. Becevic M, Smith E, Golzy M, Bysani R, Rosenfeld A, Mutrux ER, Edison K. Melanoma extension for community healthcare outcomes: A feasibility study of melanoma screening implementation in primary care settings. *Cureus*. 2021;3(5). (In English). DOI: https://doi.org/10.7759/cureus.15322
7. Liszkay G, Kiss Z, Gyulai R, Oláh J, Holló P, Emri G, Polgár C. Changing Trends in Melanoma Incidence and Decreasing Melanoma Mortality in Hungary Between 2011 and 2019: A Nationwide Epidemiological Study. *Frontiers in oncology.* 2021;10:612459. (In English). DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2020.612459
8. Marushchak O, Hazan E, Kriegel DA. Analyzing Controversies in Management and Surveillance of Early-Stage Melanoma. *Oncology and Therapy.* 2020;8(2):191–6. (In English).
9. Naik PP. Cutaneous malignant melanoma: A review of early diagnosis and management. *World Journal of Oncology.* 2021;12(1):7. (In English).
10. Goyal M, Knackstedt T, Yan S, Hassanpour S. Artificial intelligence-based image classification methods for diagnosis of skin cancer: Challenges and opportunities. *Computers in Biology and Medicine*. 2020;127:104065. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2020.104065
11. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma»Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma.» *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2019;80.1:208–50. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.08.055
12. Orzan OA, Șandru A, Jecan CR. Controversies in the diagnosis and treatment of early cutaneous melanoma. *Journal of medicine and life*. 2015;8(2):132–41. (In English).
13. Khushalani NI, Truong TG, Thompson JF. Current Challenges in Access to Melanoma Care: A Multidisciplinary Perspective. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2021;41:e295–303. (In English). DOI: https://doi.org/10.1200/EDBK_320301
14. Perez MC, Orcutt ST, Zager JS. Current standards of surgical management in primary melanoma. *GiornaleItaliano di Dermatologia*. 2018;153(1):56–67. (In English). DOI: https://doi.org/10.23736/S0392-0488.17.05768-6
15. Sladden MJ, Nieweg OE, Howle J, Coventry BJ, Thompson JF. Updated evidence-based clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma: definitive excision margins for primary cutaneous melanoma. *Medical Journal of Australia.* 2019;208(3):137–42. (In English). DOI: https://doi.org/10.5694/mja17.00278
16. Ramsey ML, Rostami S. Skin Biopsy. 2022 Jan 21. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. (In English). URL: StatPearls
17. Santamaria-Barria JA, Mammen JMV. Surgical Management of Melanoma: Advances and Updates. *Current Oncology Reports*. 2022;1–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s11912-022-01289-x
18. Alroujayee AS. Skin biopsy: A better way to mark the skin before punch biopsy procedures. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2021;82(2):e51–2. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.02.007
19. Swetter SM, Thompson JA, Albertini MR, Barker CA, Baumgartner J, Boland G, Engh AM. NCCN Guidelines® insights: melanoma: cutaneous, version 2.2021: featured updates to the NCCN guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2021;19(4):364–76. (In English). DOI: https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.00186
20. Mar VJ, Soyer HP, Button-Sloan A, Fishburn P, Gyorki DE, Hardy M, Henderson M, Thompson JF. Diagnosis and management of cutaneous melanoma. *Australian journal of general practice*. 2020;49(11):733–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.31128/AJGP-02-20-5238
21. Beard CJ, Ponnarasu S, Schmieder GJ. Excisional Biopsy. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2022. (In English). URL: StatPearls
22. Grover C, Bansal S. Nail Biopsy: A User's Manual. *Indian dermatology online journal*. 2018;1:3–15. (In English). DOI: https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_268_17

23. Elston D.M., Stratman E.J., Miller S.J. Skin biopsy: Biopsy issues in specific diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2016. Vol. 74(1). P. 1–16. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.06.033
24. Michielin O., van Akkooi A.C.J., Ascierto P.A., Dummer R., Keilholz U. The ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals Oncology.* 2019. Vol. 30(12). P. 1884–1901. DOI: https://doi.org/10.1093/annonc/mdz411
25. Rashid S., Tsao H. Recognition, Staging, and Management of Melanoma. *Medical Clinics.* 2021. Vol. 105.4. P. 643–661. DOI: https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.04.005
26. Majem M., Manzano J.L., Marquez-Rodas I., Mujika K., Muñoz-Couselo E., Pérez-Ruíz E., Berrocal A. SEOM clinical guideline for the management of cutaneous melanoma (2020). *Clinical and Translational Oncology*. 2021. Vol. 23(5). P. 948–960.
27. Elias M.L., Lambert W. C. Surgical management of localized melanoma: a national cancer database retrospective review. *British Journal of Dermatology.* 2019. Vol. 181(4). P. 832–833. DOI: https://doi.org/10.1111/bjd.17901
28. Demer A.M., Hanson J.L., Maher I.A., Liszewski W. Association of Mohs Micrographic Surgery vs Wide Local Excision with Overall Survival Outcomes for Patients with Melanoma of the Trunk and Extremities. *JAMA Dermatology.* 2021. Vol. 157(1). P. 84–89. DOI: https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.3950
29. Tchernev G., Poterov G., Malev V. The Future of Personalized Medicine: One Step Melanoma Surgery. *Acta Medica Bulgarica*. 2020. Vol. 47(4). P. 52–57. DOI: https://doi.org/10.2478/amb-2020-0046
30. Han A.Y., Dhanjani S., Pettijohn K., Patel P.B., John M.A.S. Optimal resection margin for head and neck cutaneous melanoma. *Laryngoscope*. 2019. Vol. 129(6). P. 1386–1394. DOI: https://doi.org/10.1002/lary.27465
31. Phillips T.J., Harris B.N., Moore M.G., Farwell D.G., Bewley A.F. Pathological margins and advanced cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2019. Vol. 48(1). 55 p. DOI: https://doi.org/10.1186/s40463-019-0374-3
32. Elias M.L., John A.M., Weisberger J.S., Lambert W.C., Schwartz R.A. Declining recommended surgery in primary cutaneous melanoma: an analysis of risk factors and survival. *The Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019. Vol. 33(7). P. e253–e254. DOI: https://doi.org/10.1111/jdv.15468
33. Conic R.Z., Cabrera C.I., Khorana A.A., Gastman B.R. Determination of the impact of melanoma surgical timing on survival using the National Cancer Database. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2018. Vol. 78(1). P. 40–46. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.08.039
34. Murchie P., Amalraj Raja E., Brewster D.H., Iversen L., Lee A.J. Is initial excision of cutaneous melanoma by General Practitioners (GPs) dangerous? Comparing patient outcomes following excision of melanoma by GPs or in hospital using national datasets and meta-analysis. *European Journal of Cancer.* 2017. Vol. 86. P. 373–384. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.09.034
35. Namin A.W., Zitsch R.P. 3rd. Impact of Biopsy Modality on the Management of Cutaneous Melanoma of the Head and Neck. *Otolaryngology Head Neck Surgery*. 2018. Vol. 158(3). P. 473–478. DOI: https://doi.org/10.1177/0194599817740568
36. Testori A.A.E., Blankenstein S.A., van Akkooi A.C.J. Primary Melanoma: from History to Actual Debates. *Current Oncology Reports.* 2019. Vol. 21(12). P. 112–116. DOI: https://doi.org/10.1007/s11912-019-0843-x
37. Shellenberger R.A., Fayyaz F., Sako Z. et al. Impact of Biopsy Technique on Clinically Important Outcomes for Cutaneous Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*. 2020. 15. Vol. 4(4). P. 373–383. DOI: https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2020.04.005
38. Nurdjaja V., Yozu M., Mathy J.A. Essential Components of Melanoma Histopathological Reporting: The Surgical Oncologist's Perspective. *Journal of Skin Cancer.* 2018. Vol. 2. 9838410 p. DOI: https://doi.org/10.1155/2018/9838410
39. Marchetti Cautela J., Mannocci A., Reggiani C. et al. Identifying the factors that influence surgeon's compliance with excisional margins of non-melanoma skin cancer. *PLoS One*. 2018. Vol. 13(9). e0204330 p. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204330
40. Paul S.P. Biodynamic excisional skin tension lines for surgical excisions: untangling the science. *Annals of The Royal College of Surgeons of England.* 2018. Vol. 100(4). P. 330–337. DOI: https://doi.org/10.1308/rcsann.2018.0038
41. Ahmadi O., Das M., Hajarizadeh B., Mathy J.A. Impact of Shave Biopsy on Diagnosis and Management of Cutaneous Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Surgical Oncology*. 2021. Vol. 28(11). P. 6168–6176. DOI: https://doi.org/10.1245/s10434-021-09866-3
42. Doolan B.J., Robinson A.J., Wolfe R., Kelly J.W., McLean C., McCormack C., Henderson M.A., Pan Y. Accuracy of partial biopsies in the management of cutaneous melanoma. *Australasian Journal of Dermatology.* 2019. Vol. 60(3). P .209–213. DOI: https://doi.org/10.1111/ajd.13004

23. Elston DM, Stratman EJ, Miller SJ. Skin biopsy: Biopsy issues in specific diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;74(1):1–16. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.06.033
24. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. The ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals Oncology.* 2019;30(12):1884–901. (In English). DOI: https://doi.org/10.1093/annonc/mdz411
25. Rashid S, Tsao H. Recognition, Staging and Management of Melanoma. *Medical Clinics*. 2021;105.4:643–61. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.04.005
26. Majem M, Manzano JL, Marquez-Rodas I, Mujika K, Muñoz-Couselo E, Pérez-Ruíz E, Berrocal A. SEOM clinical guideline for the management of cutaneous melanoma (2020). *Clinical and Translational Oncology*. 2021;23(5):948–60. (In English).
27. Elias ML, Lambert WC. Surgical management of localized melanoma: a national cancer database retrospective review. *British Journal of Dermatology.* 2019;181(4):832–3. (In English). DOI: https://doi.org/10.1111/bjd.17901
28. Demer AM, Hanson JL, Maher IA, Liszewski W. Association of Mohs Micrographic Surgery vs Wide Local Excision with Overall Survival Outcomes for Patients with Melanoma of the Trunk and Extremities. *JAMA Dermatology*. 2021;157(1):84–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.3950
29. Tchernev G, Poterov G, Malev V. The Future of Personalized Medicine: One Step Melanoma Surgery. *Acta Medica Bulgarica*. 2020;47(4):52–7. (In English). DOI: https://doi.org/10.2478/amb-2020-0046
30. Han AY, Dhanjani S, Pettijohn K, Patel PB, John MAS. Optimal resection margin for head and neck cutaneous melanoma. *Laryngoscope*. 2019;129(6):1386–94. (In English). DOI: https://doi.org/10.1002/lary.27465
31. Phillips TJ, Harris BN, Moore MG, Farwell DG, Bewley AF. Pathological margins and advanced cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2019;48(1):55. (In English). DOI: https://doi.org/10.1186/s40463-019-0374-3
32. Elias ML, John AM, Weisberger JS, Lambert WC, Schwartz RA. Declining recommended surgery in primary cutaneous melanoma: an analysis of risk factors and survival. *The Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019;33(7):e253–4. (In English). DOI: https://doi.org/10.1111/jdv.15468
33. Conic RZ, Cabrera CI, Khorana AA, Gastman BR. Determination o f the impact of melanoma surgical timing on survival using the National Cancer Database. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2018;78(1):40–6. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.08.039
34. Murchie P, Amalraj Raja E, Brewster DH, Iversen L, Lee AJ. Is initial excision of cutaneous melanoma by General Practitioners (GPs) dangerous? Comparing patient outcomes following excision of melanoma by GPs or in hospital using national datasets and meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 2017;86:373–84. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.09.034
35. Namin AW, Zitsch RP. 3rd. Impact of Biopsy Modality on the Management of Cutaneous Melanoma of the Head and Neck. *Otolaryngology Head Neck Surgery*. 2018;158(3):473–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1177/0194599817740568
36. Testori AAE, Blankenstein SA, van Akkooi ACJ. Primary Melanoma: from History to Actual Debates. *Current Oncology Reports.* 2019;21(12):112–6. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s11912-019-0843-x
37. Shellenberger RA, Fayyaz F, Sako Z et al. Impact of Biopsy Technique on Clinically Important Outcomes for Cutaneous Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*. 2020;4(4):373–83. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2020.04.005
38. Nurdjaja V, Yozu M, Mathy JA. Essential Components of Melanoma Histopathological Reporting: The Surgical Oncologist's Perspective. *Journal of Skin Cancer*. 2018;2:9838410. (In English). DOI: https://doi.org/10.1155/2018/9838410
39. Marchetti Cautela J, Mannocci A, Reggiani C et al. Identifying the factors that influence surgeon's compliance with excisional margins of non-melanoma skin cancer. *PLoS One*. 2018;13(9):e0204330. (In English). DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204330
40. Paul SP. Biodynamic excisional skin tension lines for surgical excisions: untangling the science. *Annals of The Royal College of Surgeons of England.* 2018;100(4):330–7. DOI: https://doi.org/10.1308/rcsann.2018.0038
41. Ahmadi O, Das M, Hajarizadeh B, Mathy JA. Impact of Shave Biopsy on Diagnosis and Management of Cutaneous Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Surgical Oncology.* 2021;28(11):6168–76. (In English). DOI: https://doi.org/10.1245/s10434-021-09866-3
42. Doolan BJ, Robinson AJ, Wolfe R, Kelly JW, McLean C, McCormack C, Henderson MA, Pan Y. Accuracy of partial biopsies in the management of cutaneous melanoma. *Australasian Journal of Dermatology*. 2019;60(3):209–13. (In English). DOI: https://doi.org/10.1111/ajd.13004

43. Liszewski W., Stewart J.R., Vidal N.Y., Demer A.M. Incisional Biopsy Technique Is Associated with Decreased Overall Survival for Cutaneous Melanoma. *Dermatologic Surgery.* 2022. Vol. 148(5). P 486–491. DOI: https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000003430
44. Swetter S.M., Tsao H., Bichakjian C.K. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2019. Vol. 80(1). P. 208–250. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.08.055
45. Santamaria-Barria J.A., Mammen J.M.V. Surgical Management of Melanoma: Advances and Updates. *Current Oncology Reports.* 2022. 3 p. DOI: https://doi.org/10.1007/s11912-022-01289-x
46. Buja A., Rugge M., Damiani G. et al Impact of Wide Local Excision on Melanoma Patient Survival: A Population-Based Study. *Frontiers in Public Health*. 2022. Vol. 31. 10. 806934 p. DOI: https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.806934
47. Pasquali S., Sommariva A., Spillane A.J., Bilimoria K.Y., Rossi C.R. Measuring the quality of melanoma surgery – Highlighting issues with standardization and quality assurance of care in surgical oncology. *European Journal of Surgical Oncology*. 2017. Vol. 43. P. 561–571. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.06.397
48. Wernick B.D., Goel N., Zih F.S., Farma J.M. A surgical perspective report on melanoma management. *Melanoma Management.* 2017. Vol. 4. P. 105–112. DOI: https://doi.org/10.2217/mmt-2016-0031
49. Ellebaek E., Svane I.M., Schmidt H., Haslund C.A., Donia M., Hoejberg L. et al. The Danish metastatic melanoma database (DAMMED): a nation-wide platform for quality assurance and research in real-world data on medical therapy in Danish melanoma patients. *Cancer Epidemioogyl.* 2021. Vol. 73. 101943 p. DOI: https://doi.org/10.1016/j.canep.2021.101943
50. Lau K.L., Bradish T., Rannan-Eliya S. «Primum non nocere»: how harmless is routine wide local excision for AJCC stage IA melanoma? *Annals of The Royal College of Surgeons of England.* 2020. Vol. 102(7). P. 483–487. DOI: https://doi.org/10.1308/rcsann.2020.0050
51. Buja A., De Luca G., Zorzi M. et al. Quality management of cutaneous melanoma: impact on short-term outcomes and costs. *European Journal of Dermatology.* 2021. Vol. 31(6). P. 730–735. DOI: https://doi.org/10.1684/ejd.2021.4149
52. Etzkorn J.R., Sharkey J.M., Grunyk J.W. et al. Frequency of and risk factors for tumor upstaging after wide local excision of primary cutaneous melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology. 2017.* Vol. 77(2). P. 341–348. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.03.018
53. Utjés D., Malmstedt J., Teras J. et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: long-term follow-up of a multicentre, randomised trial. *Lancet.* 2019. Vol. 10. 394(10197). P. 471–477. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31132-8
54. GheocaMutu D.E., Avino A., Balcangiu-Stroescu A.E. et al. Histopathological evaluation of cutaneous malignant melanoma: A retrospective study. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2022. Vol. 23(6). 402 p. DOI: https://doi.org/10.3892/etm.2022.11329
55. Joyce D., Skitzki J.J. Surgical Management of Primary Cutaneous Melanoma. *Surgical Clinics of North America*. 2020. Vol. 100(1). P. 61–70. DOI: https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.09.001
56. Weyers W. «Personalized Excision» of Malignant Melanoma-Need for a Paradigm Shift in the Beginning Era of Personalized Medicine. *American Journal of Dermatopathology.* 2019. Vol. 41(12). P. 884–896. DOI: https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000001450
57. Nagore E., Moro R. Surgical procedures in melanoma: recommended deep and lateral margins, indications for sentinel lymph node biopsy, and complete lymph node dissection. *Italian Journal of Dermatology and Venereology.* 2021. Vol. 156(3). P. 331–343. DOI: https://doi.org/10.23736/S2784-8671.20.06776-0

43. Liszewski W, Stewart JR, Vidal NY, Demer AM. Incisional Biopsy Technique Is Associated with Decreased Overall Survival for Cutaneous Melanoma. *Dermatologic Surgery*. 2022;148(5):486–91. (In English). DOI: https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000003430
44. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80(1):208–50. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.08.055
45. Santamaria-Barria JA, Mammen JMV. Surgical Management of Melanoma: Advances and Updates. *Current Oncology Reports*. 2022;3. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s11912-022-01289-x
46. Buja A, Rugge M, Damiani G et al Impact of Wide Local Excision on Melanoma Patient Survival: A Population-Based Study. *Frontiers in Public Health*. 2022;31. 10:806934. (In English). DOI: https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.806934
47. Pasquali S, Sommariva A, Spillane AJ, Bilimoria KY, Rossi CR. Measuring the quality of melanoma surgery – Highlighting issues with standardization and quality assurance of care in surgical oncology. *European Journal of Surgical Oncology*. 2017;43:561–71. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.06.397
48. Wernick BD, Goel N, Zih FS, Farma JM. A surgical perspective report on melanoma management. *Melanoma Management*. 2017;4:105–12. (In English). DOI: https://doi.org/10.2217/mmt-2016-0031
49. Ellebaek E, Svane IM, Schmidt H, Haslund CA, Donia M, Hoejberg L et al. The Danish metastatic melanoma database (DAMMED): a nation-wide platform for quality assurance and research in real-world data on medical therapy in Danish melanoma patients. *Cancer Epidemioogyl.* 2021;73:101943. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.canep.2021.101943
50. Lau KL, Bradish T, Rannan-Eliya S. «Primum non nocere»: how harmless is routine wide local excision for AJCC stage IA melanoma? Annals of The Royal College of Surgeons of England. 2020;102(7):483–7. (In English). DOI: https://doi.org/10.1308/rcsann.2020.0050
51. Buja A, De Luca G, Zorzi M et al. Quality management of cutaneous melanoma: impact on short-term outcomes and costs. *European Journal of Dermatology.* 2021;31(6):730–5. (In English). DOI: https://doi.org/10.1684/ejd.2021.4149
52. Etzkorn JR, Sharkey JM, Grunyk JW et al. Frequency of and risk factors for tumor upstaging after wide local excision of primary cutaneous melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;77(2):341–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.03.018
53. Utjés D, Malmstedt J, Teras J et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: long-term follow-up of a multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2019;10. 394(10197):471–7. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31132-8
54. GheocaMutu DE, Avino A, Balcangiu-Stroescu AE et al. Histopathological evaluation of cutaneous malignant melanoma: A retrospective study. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2022;23(6):402. (In English). DOI: https://doi.org/10.3892/etm.2022.11329
55. Joyce D, Skitzki JJ. Surgical Management of Primary Cutaneous Melanoma. *Surgical Clinics of North America.* 2020;100(1):61–70. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.09.001
56. Weyers W. «Personalized Excision» of Malignant Melanoma-Need for a Paradigm Shift in the Beginning Era of Personalized Medicine. *American Journal of Dermatopathology.* 2019;41(12):884–96. (In English). DOI: https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000001450
57. Nagore E, Moro R. Surgical procedures in melanoma: recommended deep and lateral margins, indications for sentinel lymph node biopsy, and complete lymph node dissection. *Italian Journal of Dermatology and Venereology.* 2021;156(3):331–43. (In English). DOI: https://doi.org/10.23736/S2784-8671.20.06776-0

Перспективи подальших досліджень / Prospects for further research

Перспективою подальших досліджень є визначення оптимальної тактики біопсії в алгоритмі діагностики злоякісних новоутворень шкіри.

The perspective of further research is to determine the optimal biopsy tactics in the algorithm for diagnosing malignant skin neoplasms.

Конфлікт інтересів / Conflict of interest

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів, або які спонсорували проведені дослідження.

The authors of the manuscript consciously certify the absence of actual or potential conflicts of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of the provided materials or who sponsored the conducted research.

Інформація про фінансування **Funding information**

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Financed by the state budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Асланян Сергій Арменакович – кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічних дисциплін Приватного вищого навчального закладу «Київський міжнародний університет»; вул. Львівська, буд. 49, м. Київ, Україна, 03179;
e-mail: sergeyaslanyan@ukr.net
моб.: +38 (096) 530-20-98
***Внесок автора**: корегування виконаної роботи, аналіз отриманих результатів.*

Гуменюк Костянтин Віталійович – кандидат медичних наук, доцент кафедри військової хірургії Української військово-медичної академії Міністерства оборони України; вул. Госпітальна, буд. 16, м. Київ, Україна, 01133;
e-mail: gkv73@ukr.net
моб.: +38 (067) 976-36-17
***Внесок автора:** корегування виконаної роботи, аналіз отриманих результатів.*

Лисенко Дмитро Андрійович – кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України; вул. Ващука, буд. 82, м. Вінниця, Україна, 02210;
e-mail: bastyl@bigmir.net
моб.: +38 (067) 795-37-34
***Внесок автора:** набір матеріалу, дизайн дослідження.*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Aslanyan Serhii Armenakovich – candidate of medical sciences, associate professor, department of clinical disciplines Private higher education institution «Kyiv International University»; 49, Lvivska Str., Kyiv, Ukraine, 03179;
e-mail: sergeyaslanyan@ukr.net
tel.: +38 (096) 530-20-98
Author's contribution: correction of the completed work, analysis of the obtained results.

Humeniuk Kostyantyn Vitaliyovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Military Surgery, Ukrainian Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Ukraine; 16, Hospital Str., Kyiv, Ukraine, 01133;
e-mail: gkv73@ukr.net
tel.: +38 (067) 976-36-17
***Author's contribution:** correction of the completed work, analysis of the obtained results.*

Lysenko Dmytro Andriyovych – candidate of medical sciences, associate professor of the department of internal medicine No. 2, National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 82, Vashchuka Str., Vinnytsya, Ukraine, 02210;
e-mail: bastyl@bigmir.net
tel.: +38 (067) 795-37-34
***Author's contribution:** collection of material, research design.*

Рукопис надійшов *Manuscript was received* 14.05.2022	Отримано після рецензування *Received after review* 19.05.2022	Прийнято до друку *Accepted for printing* 15.06.2022	Опубліковано *Published* 30.06.2022

Український радіологічний та онкологічний журнал. 2022. Т. 30. № 2. С. 72–87
Ukrainian journal of radiology and oncology. 2022;30(2):72–87

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

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.72-87
УДК: 615

Вплив неоад'ювантної хіміотерапії на структурно-функціональний стан пухлинних клітин при вторинно-набряковій формі раку грудної залози

Лукашова О.П.[1], ORCID: 0000-0002-4518-5104; e-mail: olga.petrovna.Lukashova@gmail.com
Білий О.М. [1,2], ORCID: 0000-0001-6267-0331, e-mail: abely@ukr.net
Пахомов В.С.[1], ORCID: 0000-0002-2386-769X, e-mail: pakhomovvladimir77@gmail.com
Шутов С.В.[1], ORCID: 0000-0002-3956-3930, e-mail: shutov.sv65gmail@gmail.com
Слободянюк О.В.[2], ORCID: 0000-0002-7644-5941, e-mail: olgaslobodjanuk@gmail.com
Лепеха І.В.[1], ORCID: 0000-0002-5255-0827, e-mail: ivannalepeha@gmail.com
Тесленко І.М.[1], ORCID: 0000-0001-7011-911X, e-mail: szanjat@gmail.com

[1]Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна
[2]Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

The effect of neoadjuvant chemotherapy on the structural and functional state of tumor cells in the secondary edematous form of breast cancer

Lukashova O.P.[1], ORCID: 0000-0002-4518-5104; e-mail: olga.petrovna.Lukashova@gmail.com
Bilyy O.M. [1,2], ORCID: 0000-0001-6267-0331, e-mail: abely@ukr.net
Pakhomov V.S.[1], ORCID: 0000-0002-2386-769X, e-mail: pakhomovvladimir77@gmail.com
Shutov S.V.[1], ORCID: 0000-0002-3956-3930, e-mail: shutov.sv65gmail@gmail.com
Slobodianyuk O.V.[2], ORCID: 0000-0002-7644-5941, e-mail: olgaslobodjanuk@gmail.com
Lepekha I.V.[1], ORCID: 0000-0002-5255-0827, e-mail: ivannalepeha@gmail.com
Teslenko I.M.[1], ORCID: 0000-0001-7011-911X, e-mail: szanjat@gmail.com

[1]State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine
[2]V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

вторинно-набрякова форма раку грудної залози, ультраструктура, неоад'ювантна хіміотерапія.

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. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: olga.petrovna.Lukashova@gmail.com

© Лукашова О.П., Білий О.М., Пахомов В.С., Шутов С.В., Слободянюк О.В., Лепеха І.В., Тесленко І.М., 2022

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Вторинно-набрякова форма раку грудної залози (ВНФ РГЗ) є найбільш агресивним типом РГЗ і відзначається швидкою прогресію, високим рівнем метастазування, значною резистентністю до хіміо- та радіотерапії. ВНФ РГЗ є не просто комбінацією раку та місцевого запалення, але являє собою рідкий феномен, при якому первинним є розвиток пухлини, а процеси набряку та запалення виникають внаслідок блокади лімфовідтоку при утворенні емболів з пухлинних клітин (ПК), які мають підвищений рівень Е-кадгерину, властивості поліплоїдних клітин та проявляють ознаки стовбурових клітин. Для терапії ВНФ РГЗ застосовують методи тримодальної терапії, основними складовими яких є неоад'ювантна системна хіміотерапія, хірургічне втручання та ад'ювантна радіаційна терапія. Однак, результати лікування залишаються незадовільними, можливо, внаслідок того, що не враховуються особливості ВНФ, роль стовбурових клітин та факторів запалення. У зв'язку з цим необхідні подальші дослідження у різних галузях онкології, молекулярної біології, імунології, генетики, морфології, зокрема електронної мікроскопії, що є важливим напрямком для встановлення характеристик як самих пухлинних клітин, так і елементів оточуючого їх середовища.
Мета роботи. Вивчення особливостей впливу неоад'ювантної поліхіміотерапії на структурно-функціональний стан пухлинних клітин різних молекулярних підтипів при вторинно-набряковій формі раку грудної залози.
Матеріали та методи. Досліджено пухлини 29 хворих на РГЗ без супутнього набряку та 32 хворих на ВНФ РГЗ, в яких до проведення системної неоад'ювантної поліхіміотерапії (ПХТ) імуногістохімічно визначали рецептори до естрогену (ER), прогестерону (PR) та до епідермального фактора росту людини 2 (HER2). За рецепторним статусом пухлини розподіляли на 4 групи: 1 – тричі негативні («3-нег»), 2 – HER2-позитивні («HER2»), 3 – гормонально рецепторні («HR»),

4 – пухлини з ко-експресією гормональних рецепторів та HER2 («HR+HER2»). Для поліхіміотерапії (ПХТ) застосовували режим (АСх4 – Рх4). Ультраструктуру ПК досліджували за допомогою стандартних методів електронної мікроскопії. В усіх досліджених групах визначали частість випадків з вираженим терапевтичним патоморфозом (ВТПМ), а також частість пухлин з люмінальними та нелюмінальними ознаками після лікування. Одержані дані обчислювали за допомогою непараметричних методів, використовуючи пакет програм для ПК «Biostat» та застосовуючи непараметричний критерій максимально правдоподібної оцінки достовірності для малих добірок (Рмп).

Результати та їх обговорення. Встановлено, що ПХТ у хворих на РГЗ без супутнього набряку викликає ВТПМ більшості пухлин рецепторних груп «3-нег», «HER2» та «HR+HER2», у порівнянні з групою «HR», де не спостерігалося жодного випадку ВТПМ. У разі ВНФ РГЗ частість пухлин з вираженим патоморфозом у групах з нелюмінальними підтипами та ко-експресією рецепторів зменшується, причому для підтипу «3-нег» достовірно. Це свідчить про підвищену резистентність пухлин тричі негативного раку. У групі гормонально рецепторних пухлин при ВНФ цей показник достовірно зростає. Аналіз ультраструктури пухлин різних молекулярних підтипів показав, що більшість процесів ураження та супровідних реакцій на дію ПХТ ідентичні для обох форм РГЗ. Так, у відповідь на хіміотерапію спостерігаються різні види клітинної загибелі: некротична, темноклітинна, апоптична; процеси ураження клітинного ядра: наявність двоядерних ПК, клітин з мікроядрами; порушення структури мікросудин: набряк та ущільнення цитоплазми ендотеліоцитів та їх відшарування; активація фагоцитозу та імунних процесів. Тільки для ВНФ притаманна наявність ПК та емболів у капілярних судинах, а також достовірно підвищена частість гігантських поліплоїдних пухлинних клітин. Встановлено також, що після ПХТ у хворих на РГЗ без ознак набряку збережені пухлинні клітини демонструють переважно люмінальні ознаки (72,7–100%). Однак при ВНФ РГЗ подібна реакція проявляється лише для гормонально рецепторних підтипів та групи з ко-експресією рецепторів. тоді як для пухлин тричі негативного та HER2-позитивного підтипів частість люмінальних ознак нижча, ніж при ненабряковому РГЗ і складає 33,3 та 66,7% відповідно, $p \leq 0,05$.

Висновки. Особливостями ВНФ РГЗ на відміну від ненабрякової форми РГЗ є достовірно знижена чутливість тричі негативного раку до хіміотерапії та тенденція до хіміорезистентності молекулярних підтипів з наявністю HER2: значуща збереженість у групі тричі негативного раку після ПХТ пухлин з нелюмінальними клітинами, тоді як в інших рецепторних групах більшість пухлин має люмінальні ознаки; вірогідно підвищена після хіміотерапії кількість пухлин з гігантськими поліплоїдними клітинами. Можливо, особливості ВНФ РГЗ пов'язані з наявністю поліплоїдних ПК, стійких до хіміотерапії, а процеси запалення і дія хіміотерапії можуть відігравати певну роль у стимуляції їх утворення.

Для цитування:

Лукашова О.П., Білий О.М., Пахомов В.С., Шутов С.В., Слободянюк О.В., Лепеха І.В., Тесленко І.М. Вплив неоад'ювантної хіміотерапії на структурно-функціональний стан пухлинних клітин при вторинно-набряковій формі раку грудної залози. *Український радіологічний та онкологічний журнал.* 2022. Т. 30. № 2. С. 72–87. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.72-87

Key words:

secondary edematous form of breast cancer, ultrastructure, neoadjuvant chemotherapy.

For correspondence:

Lukashova Olga Petrivna
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», laboratory of radiation oncology;
82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: olga.petrovna.Lukashova@gmail.com

© Lukashova O.P., Bilyy O.M., Pakhomov V.S., Shutov S.V., Slobodianyuk O.V., Lepekha I.V., Teslenko I.M., 2022

ABSTRACT

Background. Secondary edematous form of breast cancer (SEF BC) is the most aggressive type of BC that is characterized by rapid progression, high levels of metastasis, significant resistance to chemotherapy and radiotherapy. SEF BC is not just a combination of cancer and local inflammation, but is a rare phenomenon in which the development of the tumor is primary. The processes of edema and inflammation occur because of lymph flow blockage by the formation of emboli from tumor cells (TC), which have elevated levels of E-cadherin, properties of polyploid cells and show signs of stem cells. Trimodal therapy methods are used for the treatment of SEF BC, the main components of which are neoadjuvant systemic chemotherapy, surgery and adjuvant radiation therapy. However, the results of treatment remain insufficient, possibly due to the fact that the features of SEF, the role of stem cells and inflammatory factors are not taken into account. Therefore, further research is needed in various fields of oncology, molecular biology, immunology, genetics, morphology, including electron microscopy, which is an important area for establishing the characteristics of both tumor cells and their environment.

Purpose. Study of the neoadjuvant polychemotherapy influence on the structural and functional state of tumor cells of different molecular subtypes in the secondary edematous form of breast cancer.

Materials and methods. Tumors of 29 patients with normal breast cancer and 32 patients with SEF BC were studied. Receptors to estrogen (ER), progesterone (PR) and epidermal human growth factor 2 (HER2) were immunohistochemically determined before systemic neoadjuvant polychemotherapy (PCT). According to the receptor status, tumors were divided into 4 groups: 1 – triple negative («3-neg») tumors, 2 – HER2-positive («HER2») tumors, 3 – hormonally receptor («HP») tumors, 4 – tumors

with co-expression of hormonal receptors and HER2 («HR + HER2»). For polychemotherapy (PCT) the regimen (ACx4–Px4) was used.The ultrastructure of the tumor cells (TC) was examined using standard electron microscopy methods. In all study groups, the frequency of cases with pronounced therapeutic pathomorphosis (PTPM) was determined, as well as the frequency of tumors with luminal and non-luminal symptoms after treatment. The obtained data were calculated using non-parametric methods with the software package for PC «Biostat» application and using a non-parametric criterion of the most plausible assessment of reliability for small selections (Pmp).

Results. It was found that PCT in patients with conventional BC causes a pronounced therapeutic pathomorphosis (PTPM) of most tumors of the receptor groups «3-neg», «HER2» and «HR+HER2», compared with the group «HR», where no case of PTPM was observed. At SEF BC the frequency of tumors with the pronounced pathomorphosis in groups with nonluminal subtypes and co-expression of receptors decreases, that for group «3-neg» is reliable. This indicates increased chemoresistance of triple negative tumors. In the group of hormone receptor tumors at SEF, this index increases significantly. Analysis of the ultrastructure of tumors of different molecular subtypes showed that most of the processes of damage and accompanying reactions to the action of PCT are identical for both forms of BC. Thus, in response to chemotherapy, different types of cell death: necrotic, dark cell, apoptotic; processes of cell nucleus damage: presence of dinuclear PCs, cells with micronuclei; disturbance of the microvessels structure: edema and condensation of the endothelial cells cytoplasm and their exfoliation; activation of phagocytosis and immune processes are observed. Only SEF is characterized by the presence of TCs and emboli in capillaries, as well as a significantly increased frequency of giant polyploid tumor cells. It was also found that after PCT in patients with normal BC preserved tumor cells show mainly luminal signs (72.7–100%). However, in SEF BC such reaction occurs only for hormone-receptor subtypes and the group with co-expression of receptors, whereas for tumors of three negative and HER2-positive subtypes the frequency of luminal signs is lower than in conventional BC and is 33.3%, $p \leq 0.05$ and 66.7%, respectively.

Conclusions. Peculiarities of SEF BC in contrast to the usual form of BC are significantly reduced sensitivity of 3-negative cancer to chemotherapy and the tendency to chemoresistance of molecular subtypes with the presence of HER2; significant survival after PCT tumors with non-luminal cells characteristic in the group of 3-negative cancer, while in other receptor subtypes most tumors have luminal features; probably increased after chemotherapy the number of tumors with giant polyploid cells. It is possible that the features of SEF BC are associated with the presence of polyploid TCs resistant to chemotherapy, and both inflammation and chemotherapy may play a role in stimulating their formation.

For citation:

Lukashova OP, Bilyy OM, Pakhomov VS, Shutov SV, Slobodianyuk OV, Lepekha IV, Teslenko IM. The effect of neoadjuvant chemotherapy on the structural and functional state of tumor cells in the secondary edematous form of breast cancer. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2022;30(2):72–87. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.72-87

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 і 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» which is «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 the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», doctor of medical sciences, professor M. Krasnoselskyi.

ВСТУП

Вторинно-набряковий рак грудної залози (РГЗ) є найбільш агресивним типом РГЗ і відзначається швидкою прогресію, високим рівнем інвазії та мета-

INTRODUCTION

Secondary edematous form of breast cancer (SEF BC) is the most aggressive type of BC and is characterized by rapid progression, high levels of invasion and meta-

стазування, значною резистентністю до хіміо- та радіотерапії [1, 2]. Вторинно-набрякова форма (ВНФ) РГЗ є не просто комбінацією раку та місцевого запалення, але являє собою рідкий феномен, при якому первинним є розвиток пухлини, а процеси набряку та запалення виникають внаслідок блокади лімфовідтоку при утворенні лімфоваскулярних комплексів з пухлинних клітин (ПК), які мають підвищений рівень Е-кадгерину, властивості поліплоїдних клітин та проявляють ознаки стовбурових клітин (СК) [2–4]. Серед молекулярних підтипів ВНФ РГЗ переважають тричі негативний та HER2 позитивний рак, у клітинній популяції яких саме СК складають більшість [5]. При цьому неодноразово підкреслюється відсутність специфічності морфологічних, молекулярних та генетичних ознак для цієї форми РГЗ [6].

Іншою з причин, посилюючих агресивність, є запалення, яке супроводжує канцерогенез. Різні його фактори стимулюють процеси росту, ділення, інвазії та метастазування пухлинних клітин, а також активацію різних шляхів онкогенеза, ангіогенеза, тощо [7].

Для терапії ВНФ РГЗ застосовуються методи, які непогано зарекомендували себе для лікування звичайного раку грудної залози. Але при цій формі РГЗ поодинці вони малоефективні, тому з 2000 року застосовують методи тримодальної терапії, основними складовими яких є неоад'ювантна системна хіміотерапія, ефективність якої визначають за показником pCR (pathological complete respone, патологічна повна відповідь), хірургічне втручання та ад'ювантна радіаційна терапія [8]. Встановлено також, що відповідь на лікування, зокрема на хіміотерапію, залежить від рецепторного статусу пухлини, що примушує враховувати цей фактор та використовувати різні модифікації лікування [9]. Однак, навіть за таких умов результати лікування залишаються незадовільними [10]. Тому для покращення ефективності терапії підвищують дозу хіміопрепаратів, застосовують внутрішньоартеріальне їх введення, використовують комбінацію конвенціальної хіміотерапії з таргетною терапією, наприклад, з інгібіторами рецепторів до епідермального фактора росту 2 людини (HER2) [11–13]. Поряд з цим деякі дослідники вважають, що при отриманні повної відповіді пухлини на неоад'ювантну хіміотерапію можна відмовитися від мастектомії і проводити лише симптоматичне лікування [14]. Слід зазначити, що усі ці методи терапії не враховують особливостей ВНФ, зокрема, ролі стовбурових клітин та факторів запалення. Є думка, що специфічна таргетна терапія для ВНФ поки ще недоступна і що існує невідкладна необхідність розробки нових методів терапії за умов пошуку нових мішеней [15]. Найбільш перспективними можуть бути таргетні препарати, дія яких спрямована як безпосередньо на фактори, специфічні для стовбурових клітин, так і на фактори запалення. У зв'язку з цим необхідні подальші дослідження у різних галузях онкології, терапії, молекулярної біології, імунології, генетики, морфології, зокрема електронної мікроскопії, що є важливим напрямком для вивчення характеристик як самих пухлинних клітин, так і елементів оточуючого їх середовища.

Мета роботи. Вивчення особливостей впливу неоад'ювантної поліхіміотерапії на структурно-функціональний стан пухлинних клітин різних молекулярних підтипів при вторинно-набряковій формі раку грудної залози.

stasis, significant resistance to chemotherapy and radiotherapy [1, 2]. Secondary edematous form is not just a combination of cancer and local inflammation, but is a rare phenomenon in which the primary is tumor development. The processes of edema and inflammation occur due to blockage of lymph flow after formation of lymphovascular complexes from tumor cells (TC), which have elevated levels of E-cadherin, the properties of polyploid cells and show signs of stem cells (SC) [2–4]. Among the molecular subtypes of SEF BC, triple negative and HER2-positive cancers are predominated in the cell population of which just SCs represent the majority [5]. At the same time, the lack of specificity of morphological, molecular and genetic traits for this form of BC is repeatedly emphasized [6]. Another reason that exacerbates aggression is inflammation, which accompanies carcinogenesis. Its different factors stimulate the processes of growth, division, invasion and metastasis of tumor cells, as well as the activation of various pathways of oncogenesis, angiogenesis etc [7].

For the treatment of SEF BC methods are used that have proven themselves well for the therapy of ordinary breast cancer. However, in this form of BC alone, they are ineffective. So since 2000 methods of trimodal therapy, the main components of which are neoadjuvant systemic chemotherapy, the effectiveness of which is determined by pCR (pathological complete response), surgery and adjuvant radiation therapy are use [8]. It was also found that the response to treatment, in particular to chemotherapy, depends on the receptor status of the tumor, which forces to take into account this factor and resort to modification of treatment [9]. However, even under such conditions, the results of treatment remain insufficient [10]. Therefore, to improve the effectiveness of therapy the increased dose of chemotherapeutics, intraarterial administration, a combination of conventional chemotherapy with targeted therapy, for example, with inhibitors of receptors for human epidermal growth factor 2 (HER2), are use [11, 12, 13]. In addition, some researchers suppose that after the achievement of complete response to neoadjuvant chemotherapy mastectomy can be revoked and only symptomatic treatment can be carry out [14]. It should be noted that all these methods do not take into account the features of SEF, in particular, the role of stem cells and inflammatory factors. It is believed that specific targeted therapy for SEF BC is not yet available, and that there is an urgent need to develop new therapies in terms of finding new targets [15]. The most promising may be targeting drugs, the action of which is aimed both directly at factors specific to stem cells and inflammatory factors. Therefore, further research is needed in various fields of oncology, therapy, molecular biology, immunology, genetics, morphology, including electron microscopy, which is an important area for studying the characteristics of both tumor cells and their environment.

Objective of this study was to study the effects of neoadjuvant chemotherapy on the structural and functional state of tumor cells of different molecular subtypes in the secondary edematous form of breast cancer.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хворим на дві клінічні форми раку грудної залози: вторинно-набрякову форму (ВНФ РГЗ, 32 випадки) та РГЗ без ознак набряку та запалення, (контрольна серія, РГЗ, 29 випадків) проводили системну неоад'ювантну поліхіміотерапію (ПХТ) з наступною мастектомією. Для неоад'ювантної ПХТ використовували режим АСх4 – Рх4 (АС: доксорубіцин 60 мг/м^2 в/в у 1-й день + + циклофосфамід 600 мг/м^2 в/в у 1-й день – один раз на три тижні, 4 цикли; Р – паклітаксел 175 мг/м^2 в/в у 1-й день – один раз на три тижні, 4 цикли). Від пацієнтів 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 Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України». Обстежені пацієнти були проінформовані про дослідження і дали згоду на його проведення.

За допомогою імуногістохімічних методів у пухлинах усіх хворих до лікування визначали наявність рецепторів до жіночих гормонів та епідермального фактора росту людини 2 (HER2). У кожній серії за рецепторним статусом пухлини об'єднували у 4 групи: 1 група − пухлини з відсутністю усіх досліджених рецепторів (тричі негативний рак, «3-нег»), 2 група − карциноми, позитивні до рецептора епідермального фактора росту людини («HER2»), 3 група − карциноми з експресією гормональних рецепторів (HR), до якої входили пухлини з одним або двома рецепторами до жіночих стероїдів, естрогену та прогестерону («ER», «ER + PR»), 4 група − пухлини з ко-експресією рецепторів до стероїдних гормонів та HER2 (ко-експресія, «ER + HER2», «ER + PR + HER2») (табл. 1). Ступінь патологічного патоморфозу пухлин різних рецепторних груп звичайного РГЗ та ВНФ РГЗ після поліхіміотерапії визначали як слабкий, помірний та виражений терапевтичний патоморфоз.

MATERIALS AND METHODS

Patients with 2 clinical forms of breast cancer: secondary edematous form (32 cases) and ordinary BC, without signs of edema and inflammation (29 cases) underwent systemic neoadjuvant polychemotherapy (PCT) followed by mastectomy. For neoadjuvant PCT, the ACx4 – Px4 regimen was used (AC: doxorubicin 60 mg/m^2 on the 1st day + cyclophosphamide 600 mg/m^2 on the 1st day – once every three weeks, 4 cycle; P – paclitaxel 175 mg/m^2 on the 1st day – once every three weeks, 4 cycles). Patients received informed consent to participate in the study, which was conducted in accordance with the basic bioethical standards of the Helsinki Declaration of the World Medical Association «Ethical principles of medical research with human participation as an object of study» (1964 – 2013). The research protocols were approved by the Committee on Bioethics and Deontology of the Institute of Medical Radiology and Oncology. State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine». The examined patients were informed about the study and agreed to conduct it.

In the tumors of all patients the presence of receptors for female hormones and human epidermal growth factor 2 (HER2) was determined by immunohistochemical methods before treatment. In accordance with the receptor status tumors was categorize into the following 4 groups: 1 group – tumors without receptors (triple negative cancer, «3-neg»), 2 group – carcinomas positive for human epidermal growth factor receptor («HER2»), group 3 – carcinomas with the expression of hormonal receptors (HR), which included tumors with one or two receptors for female steroids, estrogen and progesterone («ER», «ER + PR»), group 4 – tumors with co-expression of receptors for steroid hormones and HER2 (co-expression, «ER + HER2», «ER + PR + HER2») (Table 1). The degree of tumor pathomorphosis of different receptor groups of normal BC and SEF BC after polychemotherapy was defined as weak, moderate and pronounced therapeutic pathomorphosis.

Таблиця 1. Розподіл досліджених пухлин по серіях та групах
Table 1. Distribution of the studied tumors by series and groups

Серії / Series		Усього / Total	3-нег / 3-neg	HER2	HR	Ко-експресія / Co-expression
ПХТ, ненабряковий РГЗ PCT, nonedematous BC	n	29	4	5	9	11
ПХТ, ВНФ РГЗ PCT, SEF BC	n	32	11	7	9	5

Зразки пухлин, одержані під час оперативного втручання, обробляли за стандартними електронно-мікроскопічними методиками [16]. Після фіксації пухлинної тканини спочатку у глютаральдегідному фіксаторі за Карновським, а потім – в 1% тетраоксиді осмію за Паладе та зневоднювання в етанолі зростаючої концентрації матеріал заливали у суміш епоксидних смол (епон-аралдит) і полімеризували 36 годин при 56°С. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікротомі УМТП-4 Сумського виробничого об'єднання «Електрон» (Україна), контрастували в насиченому розчині уранілацетату і цитраті свинцю за Рейнольдсом та аналізували в електронному мікроскопі

Tumor samples obtained during surgery were processed by standard electron microscopic techniques [16]. After fixation of tumor tissue first in glutaraldehyde fixator according to Karnowski, and then in 1% osmium tetraoxide according to Palade and dehydration in ethanol of ıncreasing concentration, the material was impregnated by a mixture of epoxy resins (epon-araldite) and polymerized for 36 hours at 56°C. Ultrathin sections made on an ultramicrotome UMTP-4 of Sumy Production Association «Electron» (Ukraine) were contrasted in a saturated solution of uranyl acetate and lead citrate according to Reynolds and analyzed in an electron microscope EM-125 (Sumy Production Association «Electron»,

ЕМ-125 (Сумське виробниче об'єднання «Електрон», Україна). Збільшення на представлених електронно-мікроскопічних фотографіях складає 8000.

Підраховували частість випадків з люмінальними та нелюмінальними ознаками (%) у серіях звичайного РГЗ та ВНФ РГЗ після поліхіміотерапії. До люмінальних ознак відносили наявність протокоподібних структур, дрібних клітин та внутрішньоклітинних просвітків, а до нелюмінальних − присутність великих недиференційованих ПК.

Отримані результати обчислювали за допомогою непараметричних критеріїв з використанням пакета програм для ПК «Biostat» та непараметричного методу максимально правдоподібної оцінки достовірності (Рмп) для малих добірок [17].

Ukraine). The magnification in the presented electron microscopic photographs is 8000.

The frequency of cases with luminal and non-luminal symptoms (%) in the series of conventional BC and SEF BC after polychemotherapy was calculated. Luminal features included the presence of duct-like structures, small cells and intracellular lumens, and non-luminal features included the presence of large undifferentiated PCs.

For obtained results calculation non-parametric criteria were applied using the software package for PC «Biostat» and non-parametric method of the most plausible reliability assessment (Pmp) for small selections [17].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Було встановлено, що неоад'ювантна поліхіміотерапія хворих на звичайний РГЗ у групах пухлин з нелюмінальними молекулярними підтипами («3-нег», «HER2») та з ко-експресією гормональних рецепторів і HER2 призводить до вираженого терапевтичного патоморфозу (ВТПМ) 75%, 60% та 72,7% пухлин, відповідно, можливо, внаслідок високого рівня вихідної проліферативної активності ПК цих груп, що пов'язано з більшою чутливістю клітин у стані ділення до цитотоксичних препаратів (табл. 2) [18]. У групі пухлин з гормональними рецепторами у жодному випадку не спостерігалося вираженого терапевтичного патоморфозу.

RESULTS AND DISCUSSION

It was found that neoadjuvant polychemotherapy of patients with conventional BC in groups of tumors with non-luminal molecular subtypes («3-neg», «HER2») and with co-expression of hormone receptors and HER2 leads to pronounced therapeutic pathomorphosis (PTPM) 75%, 60% and 72.7% of tumors, respectively, may be due to the high level of initial TC proliferative activity of these groups, which is associated with greater sensitivity of cells in the state of division to cytotoxic drugs (Table 2) [18]. There was not a single case with pronounced pathomorphosis in groups of tumors with hormonal receptors expression.

Таблиця 2. Частість випадків вираженого терапевтичного патоморфозу пухлин різних рецепторних груп ненабрякового РГЗ та ВНФ РГЗ після поліхіміотерапії
Table 2. The frequency of cases with pronounced therapeutic pathomorphosis in the series of nonedematous BC and SEF BC after polychemotherapy

Рецепторна група Receptor group		Контрольна серія, ненабряковий РГЗ Control series, nonedematous BC		Серія ВНФ РГЗ SEF BC series	
		Усього / Total	ВТПМ / VPPM	Усього / Total	ВТПМ / VPPM
3-нег / 3-neg	N	4	3**	11	2*
	%	100	75,0	100	18,2
HER2	N	5	3**	7	2
	%	100	60,0	100	28,6
HR	N	9	0	9	3*
	%	100	0	100	33,3
Ко-експресія Co-expression	N	11	8**	5	2
	%	100	72,7	100	40,0

Примітка: *достовірно у порівнянні з контрольною серією, P ≤ 0,005,
**достовірно у порівнянні з групою «HR», P ≤ 0,005.
Note: *significant in comparison with the control series, P ≤ 0.005,
**significant in comparison with the group «HR», P ≤ 0.005.

На відміну від контрольної серії, у хворих на ВНФ РГЗ у групі тричі негативного раку спостерігається достовірне зменшення частості пухлин з вираженим патологічним патоморфозом після хіміотерапії, що вказує на резистентність таких пухлин до лікування. У групах з експресією HER2 та з ко-експресією гормональних рецепторів та HER2 показник ВТПМ виявляється дещо нижчим, ніж у відповідних групах ненабрякового РГЗ, хоча і невірогідно. Можливо, що незважаючи на гістологічну, генетичну та ультраструктурну ідентичність клітин обох форм РГЗ, існують фактори, які впливають на стійкість цих ПК до терапії.

In contrast to the control series, in patients with SEF BC in the group of triple negative cancer there is a significant decrease in the frequency of tumors with PTPM after chemotherapy, which indicates the resistance of such tumors to treatment. In groups expressing HER2 and co-expressing hormone receptors and HER2, the rate of PTPM is slightly lower than in the corresponding groups of conventional BC, although insignificantly. It is possible that, despite the histological, genetic and ultrastructural identity of cells of both forms of BC, there are factors that affect the resistance of these TCs to therapy. Inflammatory processes obviously play a role,

Певну роль, очевидно, відіграють процеси запалення, які через стимуляцію сигнальних шляхів можуть підвищувати резистентність ПК до терапії. Можливо, також, що у цьому винен високий рівень Е-кадгерину у стовбурових клітинах нелюмінальних підтипів, який сприяє утворенню емболів та виникненню набряку та запалення. Не винятково, також, що хіміорезистентність зумовлюється наявністю при ВНФ РГЗ поліплоїдних ПК. Це зайвий раз підкреслює необхідність пошуку таргетних методів проти стовбурових клітин та факторів запалення, засобів визначення та запобігання утворення поліплоїдних ПК.

Ще одним феноменом у разі ВНФ РГЗ є достовірно підвищена чутливість гормонально рецепторних пухлин до ПХТ у порівнянні з відповідним значенням для контролю. Це може бути пов'язано з наявністю при ВНФ РГЗ у популяції пухлин цієї групи клітин з ознаками базальних стовбурових форм, як це було виявлено у нашому попередньому дослідженні, або впливу запалення на епітеліальні стовбурові клітини. Виявлені особливості потребують подальшого дослідження.

Раніш нами було представлено ультраструктурний вигляд пухлинних клітин (ПК) у кожному з рецепторних підтипів ненабрякового та вторинно-набрякового раку РГЗ. При цьому не було зареєстровано помітних відмінностей тонкої будови ПК між цими двома формами раку. За своїми структурно-функціональними ознаками виділялися два види ПК: люмінальні та нелюмінальні. Для перших характерна наявність невеликих ПК з ознаками синтезуючої та секреторної функції, часто об'єднаних у протокоподібні структури, серед них розташовується небагато крупніших недиференційованих світлих клітин, які можуть бути епітеліальними стовбуровими клітинами [19]. Для нелюмінальних форм притаманні переважно великі недиференційовані пухлинні клітини (ПК) з великими ядрами та функціональною активністю, спрямованою на ріст та ділення, які можуть мати відношення до базальних стовбурових клітин. Подібні клітини, збережені після хіміотерапії, представлені на рисунках 1 та 2.

which through stimulation of signaling pathways can increase TC resistance to therapy. It is also possible that this is due to high levels of E-cadherin in stem cells of non-luminal subtypes, which contributes to the formation of emboli and edema and inflammation. It is possible also, that chemoresistance is caused by existence of polyploid TCs at SEF BC. This once again emphasizes the need to find targeted methods against stem cells and inflammatory factors, means to identify and prevent the formation of polyploid cells.

Another phenomenon in SEF BC is a significantly increased sensitivity of hormone receptor tumors to PCT compared with the corresponding value for control. This may be due to the presence of basal stem cells in the tumor population of this groups, as was found in our previous study, or the effect of inflammation on epithelial stem cells. The identified features require further study.

Previously, we presented the tumor cells ultrastructure in each of the receptor subtypes of normal and secondary edematous BC cancer. There were no significant differences in the fine structure of the TC between these two forms of cancer. According to their structural and functional features, two types of TCs were distinguished: luminal and non-luminal. The luminal type is characterized by the presence of small cells with signs of synthesizing and secretory function, often combined into duct-like structures. Among them are a few larger undifferentiated light cells, which may be epithelial stem cells [19]. Non-luminal forms are characterized by large undifferentiated tumor cells with large nuclei and functional activity aimed at growth and division, which may be related to basal stem cells. Similar cells preserved after chemotherapy are shown in Figures 1 and 2.

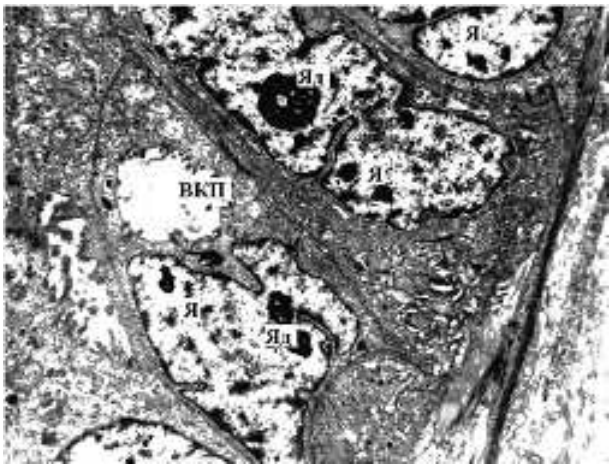


Рис. 1. Невеликі пухлинні клітини з плеіоморфними ядрами та внутріклітинним просвітком у протоковій структурі пухлини, у хворої на ненабряковий РГЗ тричі негативного підтипу після хіміотерапії.
Я − ядро, Яд − ядерце, ВКП − внутріклітинний просвіток
Fig. 1. Small tumor cells with pleiomorphic nuclei and intracellular lumen in the duct structure of a tumor with a common BC of triple negative subtype after chemotherapy.
Я – nucleus, Яд – nucleolus, ВКП – intracellular lumen

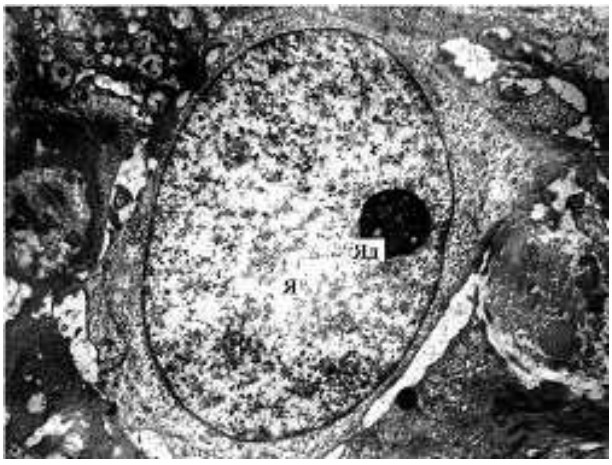


Рис. 2. Велика недиференційована клітина у пухлині хворої на ВНФ РГЗ тричі негативного підтипу після хіміотерапії
Fig. 2. Large undifferentiated cell in a tumor of a patient with SEF BC triple negative subtype after chemotherapy

Електронно-мікроскопічне вивчення ультраструктури пухлин ненабрякового та вторинно-набрякового раку РГЗ після хіміотерапії показало, що при вираженому терапевтичному патоморфозі в усіх групах виявляються ознаки некротичної загибелі клітин, а в окремих випадках пухлини повністю заміщується сполучною тканиною. Часто уражена пухлина складається з темних функціонально неактивних клітин, які розташовуються групами та полями, що є ознаками темноклітинної загибелі ПК (рис. 3). Як правило, групи таких клітин супроводжуються полями лімфоцитів (рис. 4). На тлі ураження іноді виявляються невеликі ракові комплекси з кількох життєздатних ПК.

Electron microscopic study of the tumors ultrastructure of ordinary and secondary edematous BC after chemotherapy showed that tumors with severe therapeutic pathomorphosis demonstrate the signs of necrotic cell death in all groups, and in some cases the tumor is completely replaced by connective tissue. Often the affected tumor consists of dark functionally inactive cells, which are located in groups and fields, which are signs of dark cell death of the TC (Fig. 3). As a rule, groups of such cells are accompanied by fields of lymphocytes (Fig. 4). Sometimes small cancer complexes from several viable PCs are found.

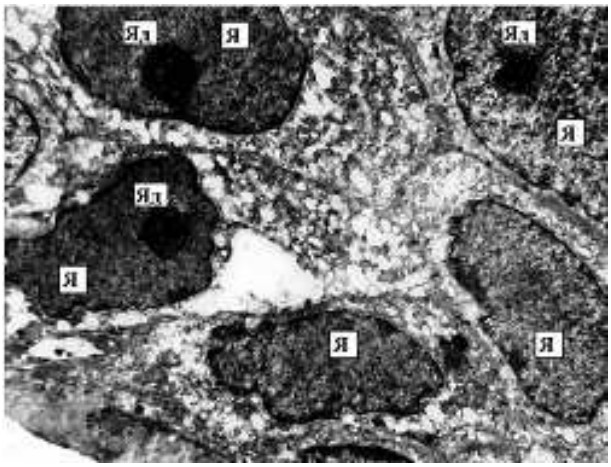


Рис. 3. Група темних функціонально неактивних клітин у пухлині хворої на ненабряковий РГЗ з ко-експресією гормональних рецепторів та HER2 після хіміотерапії
Fig. 3. A group of dark functionally inactive cells in a tumor of a patient with normal BC and co-expression of hormone receptors and HER2 after chemotherapy

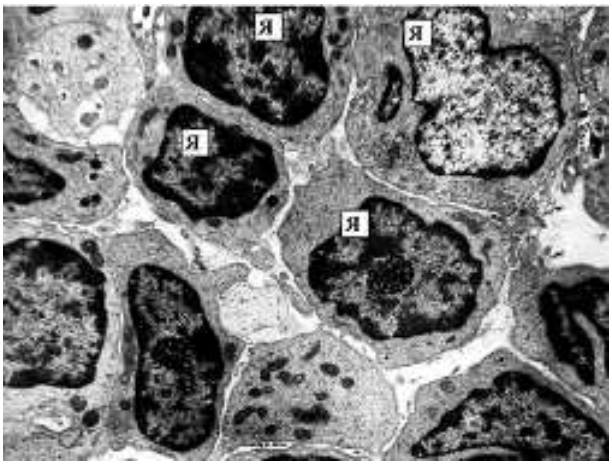


Рис. 4. Група лімфоцитів у сполучній тканині навкруги ділянки темних клітин у пухлині хворої на ненабряковий РГЗ з експресією гормональних рецепторів після хіміотерапії
Fig. 4. A group of lymphocytes in the connective tissue around the area of dark cells in a tumor of a patient with normal BC with the expression of hormone receptors after chemotherapy

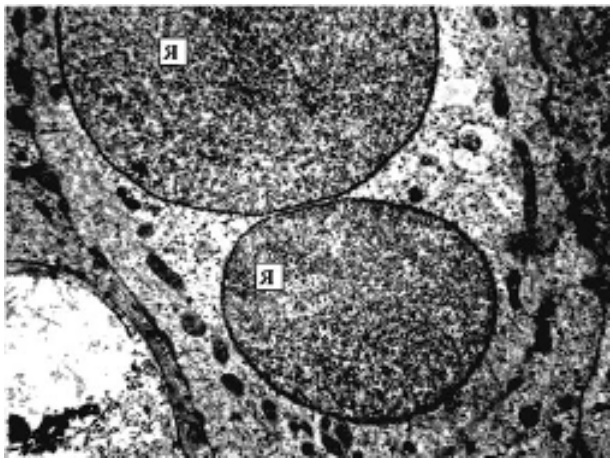


Рис. 5. Велика двоядерна пухлинна клітина у пухлині хворої на ВНФ РГЗ з експресією гормональних рецепторів після хіміотерапії
Fig. 5. Large binuclear tumor cell in a tumor of a patient with SEF BC and the expression of hormone receptors after chemotherapy

Пухлини з помірним патоморфозом містять як ділянки з темними формами ПК, так і групи клітин з окремими ознаками ураження, а у пухлинах зі слабким терапевтичним патоморфозом переважають життєздатні ПК, серед яких присутні окремі темні клітини.

Відомо, що мішенню хіміостатичних препаратів переважно є клітинне ядро. Саме цим зумовлені такі феномени, як присутність у пухлинах обох форм РГЗ

Tumors with moderate pathomorphosis contain both areas with dark forms of TC and groups of cells with some signs of damage. In tumors with weak therapeutic pathomorphosis, viable TCs predominate, among which there are individual dark cells. It is known that the target of chemotherapy drugs is mainly the cell nucleus. This is due to such phenomena as the presence in tumors of both forms of BC and different receptor subtypes of

та різних рецепторних підтипів двоядерних ПК, клітин з мікроядрами та ПК у стані апоптичної загибелі, що пов'язано з ураженням ДНК (рис. 6, 7, 8). Після ПХТ у пухлинах виявляються також гігантські поліплоїдні клітини (ГППК) (рис. 9), які, як відомо, присутні майже в усіх солідних пухлинах, а внаслідок дії протипухлинної терапії їх чисельність зростає [20]. ГППК та їх нащадки мають властивості стовбурових клітин, проявляють високу резистентність до традиційної протипухлинної терапії, беруть участь у процесах канцерогенезу та метастазування.

dinuclear PCs, cells with micronuclei and PCs of apoptotic death, which are associated with DNA damage (Fig. 6, 7, 8). After PCT, giant polyploid cells (GPPC) are also found in tumors (Fig. 9), which are known to be present in almost all solid tumors, and as a result of antitumor therapy, their number increases [20]. GPPC and their descendants have the properties of stem cells, show high resistance to traditional antitumor therapy, participate in the processes of carcinogenesis and metastasis.

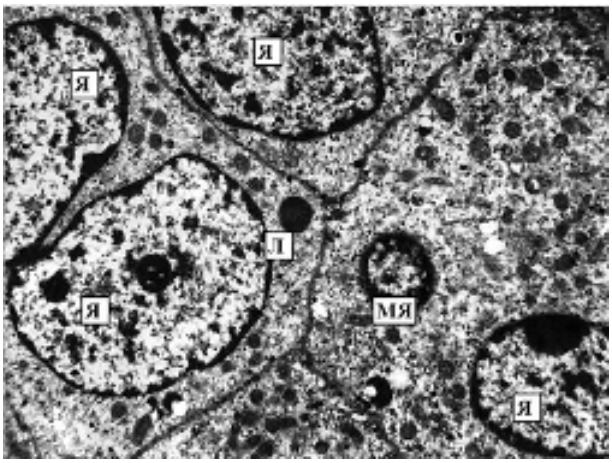


Рис. 6. Мікроядро у цитоплазмі клітини у пухлині хворої уf ненабряковиq РГЗ з експресією гормональних рецепторів після хіміотерапії. МЯ – мікроядро, Л – лізосома
Fig. 6. Micronucleus in the cytoplasm of a cell in a tumor of a patient with normal BC and the expression of hormone receptors after chemotherapy. МЯ – micronucleus, Л – lysosome

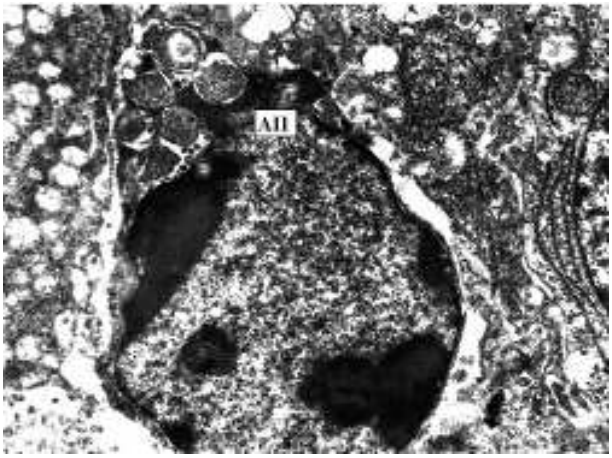


Рис. 7. Клітина у стані апоптозної загибелі у пухлині хворої на ВНФ РГЗ тричі негативного підтипу після хіміотерапії. АП – ядро у стані апоптозу
Fig. 7. A cell in a state of apoptotic death in a tumor of a patient with SEF BC and triple negative subtype after chemotherapy. АП – the nucleus in a state of apoptosis

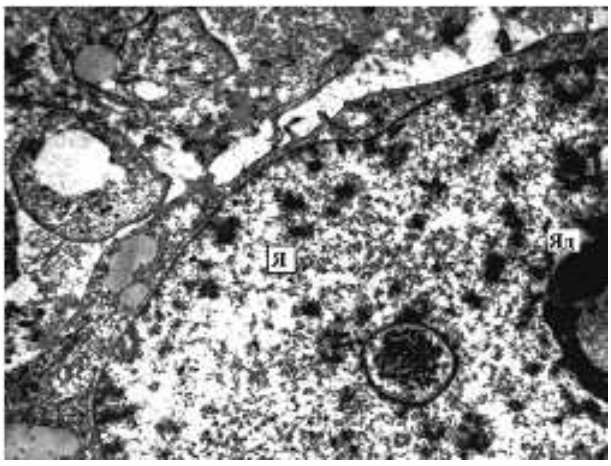


Рис. 8. Гігантська клітина у пухлині хворої на ВНФ РГЗ тричі негативного підтипу після хіміотерапії
Fig. 8. Giant cell in a tumor of a patient with SEF BC and triple negative negative subtype after chemotherapy

У даному дослідженні при звичайній формі РГЗ подібні ПК (рис. 8) спостерігалися після лікування у двох з 29-ти пухлин у групі з ко-експресією гормональних рецепторів та HER2, тоді як при ВНФ РГЗ вони були присутні у восьми з 27-ми пухлин різних молекулярних підтипів, які збереглися після хіміотерапії (p = 0,038).

Ураження пухлин приводить до стимуляції таких процесів як фагоцитоз, в якому беруть участь самі ПК, поглинаючи не тільки клітинний детрит, але й окремі пошкоджені пухлинні клітини, про що свідчить наявність у цитоплазмі вторинних лізосом, фагосом у різних стадіях розсмоктування, та фагоцитова-

In this study after treatment in the usual form of BC similar TCs (Fig. 8) were observed in 2 of 29 tumors in the group with co-expression of hormone receptors and HER2, whereas in SEF BC they were present in 8 of 27 tumors of different molecular subtypes that survived after chemotherapy (p = 0.038).

Tumor damage stimulates processes such as phagocytosis, in which the TCs themselves participate, absorbing not only cellular detritus but also individual damaged tumor cells, as evidenced by the presence in the cytoplasm of secondary lysosomes, phagosomes at different stages of resorption, and phagocytosed

них ПК (рис. 9, 10). Трапляються також випадки кальцифікації фагосом (рис. 11).

TCs (Fig. 9, 10). There are also cases of calcification of phagosomes (Fig. 11).

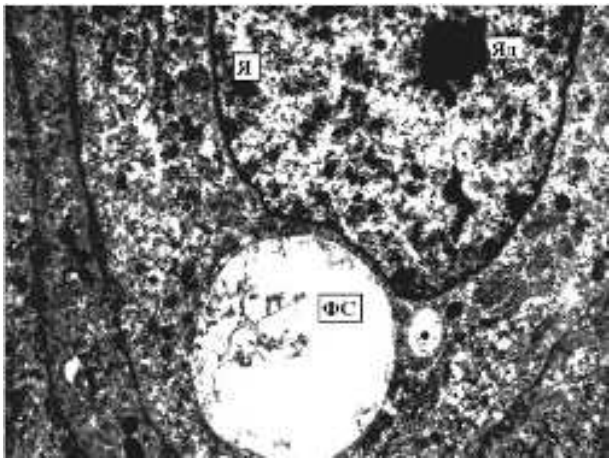


Рис. 9. Клітина з фагосомою у цитоплазмі в стані майже повного розсмоктування у пухлині хворої на ВНФ РГЗ з експресією гормональних рецепторів після хіміотерапії. ФС – фагосома
Fig. 9. Cell with phagosome in the cytoplasm in a state of almost complete resorption in the tumor of a patient with SEF BC and the expression of hormone receptors after chemotherapy. ФС – phagosome

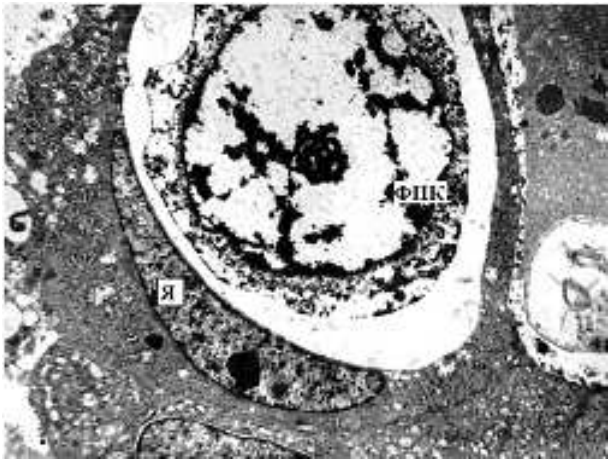


Рис. 10. Фагоцитована клітина, у цитоплазмі ПК, у пухлині хворої на ненабряковий РГЗ з ко-експресією гормональних рецепторів та HER2 після хіміотерапії. ФПК – фагоцитована пухлинна клітина
Fig. 10. Phagocytosed cell, in the cytoplasm of the PC, in a tumor of a patient with normal BC and co-expression of hormone receptors and HER2 after chemotherapyl. ФПК – phagocytosed tumor cell

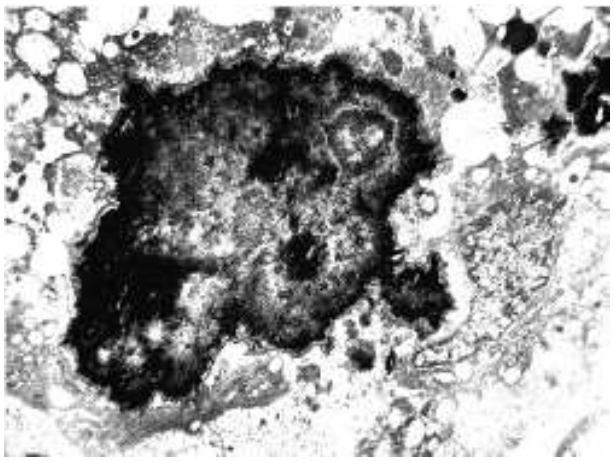


Рис. 11. Кальцифікована фагосома у цитоплазмі клітини в пухлині хворої на ВНФ РГЗ тричі негативного підтипу після хіміотерапії
Fig. 11. Calcification of the phagosome in the cell cytoplasm in a tumor of a patient with SEF BC and triple negative negative subtype after chemotherapy

Відзначається також активація імунних процесів, на що вказує поява серед ПК міжепітеліальних лейкоцитів, які виконують імунні функції (рис. 12).

Хіміотерапія помітно впливає на стан ендотелію капілярних судин як звичайної, так і вторинно-набрякової форми РГЗ. При цьому в одних випадках спостерігається набряк цитоплазми ендотеліальних клітин капілярних судин, що може свідчити про підвищення проникності судин, а в інших – цитоплазма ендотеліоцитів (ЕТЦ) ущільнюється, що іноді супроводжується відшаруванням ендотелію від базальної мембрани (рис. 13, 14). Останнє явище більш характерне для процесу ураження судин. Однак не було зафіксовано достовірних змін частості ураження судин внаслідок ПХТ між двома формами РГЗ.

В окремих випадках і тільки при ВНФ у просвітку капілярних судин виявляються пухлинні клітини та емболи, характерні для набрякової форми РГЗ (рис. 15, 16).

Activation of immune processes is also noted, which is indicated by the appearance among the TC of interpithelial leukocytes that perform immune functions (Fig. 12).

Chemotherapy significantly affects the state of the endothelium of capillaries, both normal and secondary edematous forms of RGD. In some cases, there is swelling of the cytoplasm of endothelial cells of capillaries, which may indicate increased vascular permeability, and in others – the cytoplasm of endothelial cells (ETC) is compacted, which is sometimes accompanied by detachment of the endothelium from the basement membrane (Fig. 13, 14). The latter phenomenon is more characteristic of the process of vascular damage. However, no significant changes in the frequency of vascular lesions due to PCT were recorded between the two forms of BC. In some cases, and only in SEF in the lumen of capillaries are tumor cells and emboli, characteristic of the edematous form of BC (Fig. 15, 16).

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

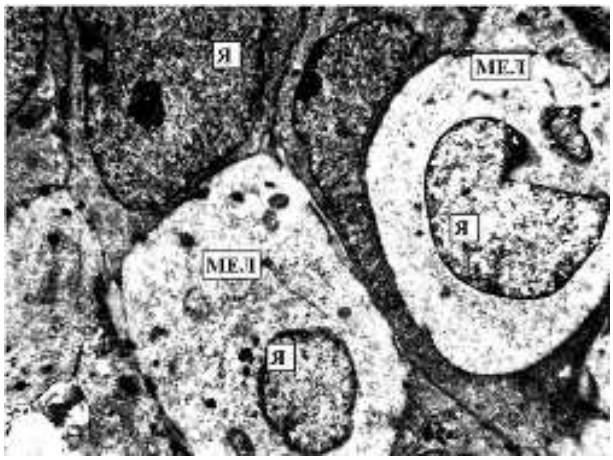


Рис. 12. Міжепітеліальні лейкоцити серед темних ПК у пухлині хворої на ВНФ РГЗ з експресією HER2 після хіміотерапії
Fig. 12. Interepithelial leukocytes among dark TCs in a tumor of a patient with SEF BC with HER2 expression after chemotherapy

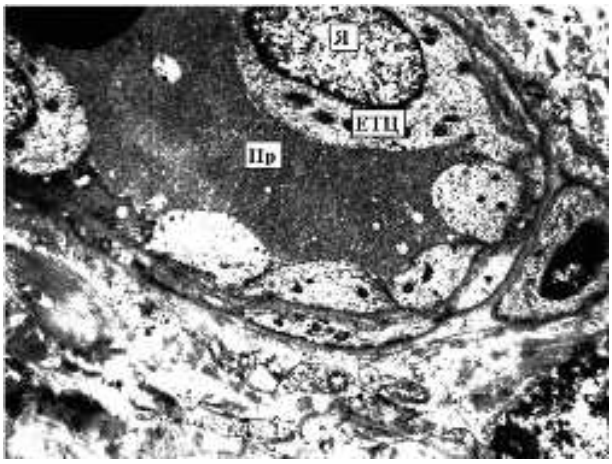


Рис. 13. Капілярна судина з різко набряклою цитоплазмою ендотеліоцитів у пухлині хворої на ненабряковий РГЗ та експресією HER2 після хіміотерапії.
Пр – просвіток судини, ЕТЦ – ендотеліоцит
Fig. 13. Capillary vessel with sharply swollen cytoplasm of endothelial cells in a tumor of a patient with normal BC and HER2 expression after chemotherapy.
Пр – lumen of the vessel, ЕТЦ – endotheliocyte

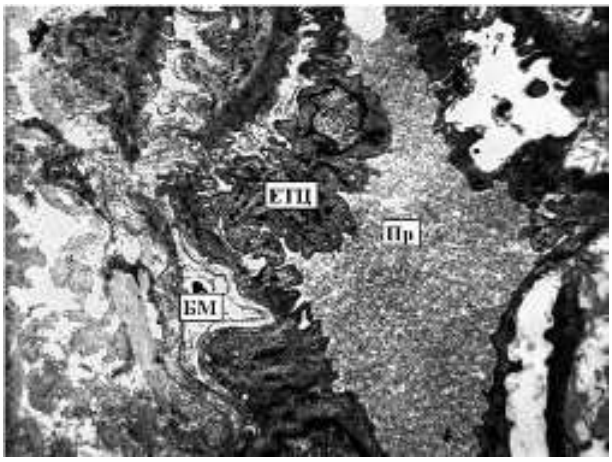


Рис. 14. Капілярна судина з темним ендотелієм, який відшаровується від сполучної тканини у пухлині хворої на ВНФ РГЗ з експресією гормональних рецепторів після хіміотерапії. БМ – базальна мембрана
Fig. 14. Capillary vessel with dark endothelium that detaches from connective tissue in a tumor of a patient with SEF BC and the expression of hormone receptors after chemotherapy.
БМ – basement membrane

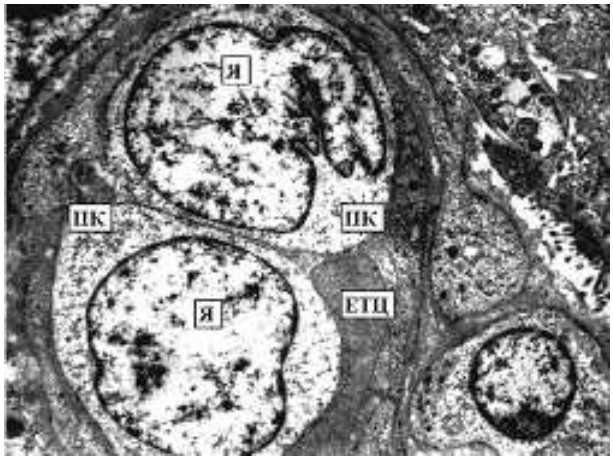


Рис. 15. Світлі пухлинні клітини у просвітку капілярної судини у пухлині хворої на ВНФ РГЗ тричі негативного підтипу після хіміотерапії. ПК – пухлинна клітина
Fig. 15. Light tumor cells in the lumen of a capillary vessel in a tumor of a patient with SEF BC triple negative subtype after chemotherapy. ПК – tumor cell

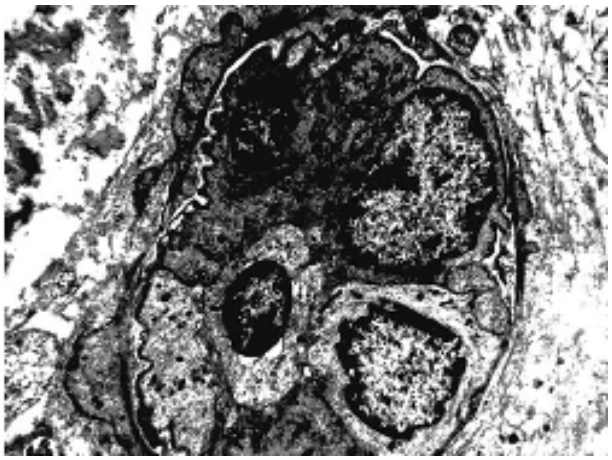


Рис. 16. Ембол у просвітку капілярної судини у пухлині хворої на ВНФ РГЗ тричі негативного підтипу після хіміотерапії
Fig. 16. Embolus in the lumen of a capillary vessel in a tumor of a patient with SEF BC triple negative subtype after chemotherapy

Електронно-мікроскопічні дослідження пухлин РГЗ без ознак набряку та запалення з різними молекулярними підтипами показали також, що після ПХТ ультраструктура їх ПК часто має характеристики, не притаманні вихідному підтипу. Так, було встановлено, що у 72,5–100% пухлин з тричі негативним, HER2-позитивним раком та з ко-експресією рецепторів після лікування виявляються ПК тільки з люмінальними ознаками (табл. 3). Подібне явище є результатом гетерогенності РГЗ, оскільки у пухлинах нелюмінальних підтипів часто знаходиться невелика кількість клітин з люмінальними ознаками, а при ко-експресії рецепторів присутні як HER2-позитивні ПК, так і клітини з гормональними рецепторами. Очевидно, після загибелі більш чутливих до хіміотерапії ПК, притаманних цим підтипам, у пухлинах залишаються лише люмінальні клітини, які можуть у майбутньому давати свій власний клон, змінюючи вихідний рецепторний підтип пухлини.

Electron microscopic studies of BC tumors with different molecular subtypes have also shown that after PCT, the ultrastructure of their TC often has characteristics not inherent in the original subtype. Thus, it was found that in 72,5–100% of tumors with 3-negative, HER2-positive cancer, and with co-expression of receptors, after treatment, TCs are detected only with luminal signs (Table 3). This phenomenon is a result of the heterogeneity of BC, because in tumors of nonluminal subtypes there are often a small number of cells with luminal features, and in the co-expression of receptors there are both HER2-positive TCs and cells with hormone receptors. Apparently, after the death of more sensitive to chemotherapy TCs inherent in these subtypes, only luminal cells remain in the tumors, which may in the future give their own clone, changing the original receptor subtype of the tumor.

Таблиця 3. Частість випадків з люмінальними (ЛО) та нелюмінальними ознаками (НЛО), (%) у серіях ненабрякового РГЗ та ВНФ РГЗ після поліхіміотерапії
Table 3. The frequency of cases with luminal (LS) and non-luminal signs (NLS), (%) in the series of conventional BC and SEF BC after polychemotherapy

Рецепторна група Receptor group		Контрольна серія, ненабряковий РГЗ Control series, ordinary BC			Серія ВНФ РГЗ Series SEF BC		
		Усього / Total	ЛО / LS	НЛО / NLS	Усього / Total	ЛО / LS	НЛО / NLS
3-нег / 3-neg	N	4	3	1	9	3	6*
	%	100	75,0	25,0	100	33,3	66,7
HER 2	N	5	5	0	6	4	2
	%	100	100	0	100	66,7	33,3
HR	N	9	8	1	7	6	1
	%	100	88,9	11,1	100	85,7	14,3
Ко-експресія Co-expresion	N	11	8	3	5	5	0
	%	100	72,7	27,3	100	100	0

Примітка: *достовірно у порівняні з контролем, P ≤ 0,05.
Note: *significant in comparison with the control, P ≤ 0.05.

Однак, при вторинно-набряковій формі РГЗ у пухлинах з 3-нег та HER2-позитивних підтипів ступінь заміни нелюмінальних рецепторних підтипів на люмінальні помітно нижчий. Так, у пухлинах тричі негативного підтипіву виявляється достовірно менша частіть пухлин з люмінальними ознаками (33,3%), ніж при звичайній формі РГЗ (75,0%). У пухлинах з експресією HER2 заміна відзначається у 66,7% пухлин на відміну від контролю, де вона реєструється у 100% випадків, хоча різниця не є вірогідною. У групі пухлин з гормонально-рецепторними підтипами після ПХТ у хворих на обидві форми РГЗ частка пухлин з люмінальними характеристиками залишається однаково високою (88,9 та 85,7% відповідно), що зумовлюється переважанням пухлин з вихідним гормональним статусом та майже повною відсутністю базальних стовбурових клітин. У разі ко-експресії рецепторів цей процес відбувається у 100% пухлин. Подібну зміну молекулярного підтипу пухлин після хіміотерапії відзначають також і інші дослідники.

Таким чином, проведене дослідження показало, що системна неоад'ювантна поліхіміотерапія у хворих на ненабряковий РГЗ викликає виражений терапевтичний патоморфоз пухлин переважно з нелюмінальними рецепторними підтипами та з ко-експресією

However, in the secondary edematous form of BC in tumors with 3-neg and HER2-positive subtypes, the degree of replacement of non-luminal receptor subtypes by luminal ones is significantly lower. So, in group of the 3-negative subtype there is a significantly lower incidence of tumors with luminal signs (33.3%) than in the usual form of BC 75.0%). In tumors with HER2 expression, replacement is observed in 66.7% of tumors, in contrast to control, where it is registered in 100% of cases, although the difference is not reliable. In the group of tumors with hormone-receptor subtypes after PCT in patients with normal and secondary edematous forms of BC, the proportion of tumors with luminal characteristics remains equally high (88.9 and 85.7%, respectively), due to the predominance of tumors with baseline hormonal status and almost complete absence basal stem cells. When co-expressing receptors, this process occurs in 100% of tumors. A similar change in the molecular subtype of tumors after chemotherapy is also noted by other researchers.

Thus, the study showed that systemic neoadjuvant polychemotherapy in patients with conventional BC causes a pronounced therapeutic pathomorphosis of tumors mainly with non-luminal receptor subtypes and co-expression of receptors. In the secondary edematous form

рецепторів. При вторинно-набряковій формі РГЗ пухлини цих груп були більш резистентні до дії ПХТ у порівнянні з контрольною серією, особливо це стосується тричі негативного раку, для якого спостерігається достовірне зменшення частості пухлин з вираженим патоморфозом. У групі гормонально рецепторних пухлин при звичайному РГЗ випадки з ВТПМ повністю відсутні, тоді як при ВНФ їх достовірно більше. Електронно-мікроскопічні дослідження ультраструктури пухлин показали, що у відповідь на лікування при обох досліджених формах РГЗ, розвиваються різні види клітинної загибелі: некротична, темноклітинна, апоптична; процеси ураження клітинного ядра: наявність двоядерних ПК, клітин з мікроядрами; активація фагоцитозу та імунних процесів; реакція капілярних судин на хіміотерапію: набряк, ущільнення цитоплазми та відшарування ендотеліоцитів. На відміну від ненабрякового РГЗ при вторинно-набряковій формі після хіміотерапії спостерігається наявність ПК та їх емболів у мікросудинах, а також достовірно підвищена кількість гігантських поліплоїдних пухлинних клітин.

Встановлено також, що після системної поліхіміотерапії хворих на ненабряковий РГЗ у збережених ділянках пухлин клітини демонструють переважно ознаки люмінальних молекулярних підтипів (72,7–100%). У разі вторинно-набрякової форми РГЗ подібне явище відзначається для гормонально-рецепторних підтипів та групи з ко-експресією рецепторів, тоді як у пухлинах з нелюмінальними підтипами (3-нег та HER2) після хіміотерапії у 66,7 та 33,3% випадків, відповідно, виявляються характерні для цих груп великі недиференційовані ПК, очевидно, резистентні до дії хіміопрепаратів. Це може свідчити, що при ВНФ РГЗ у пухлинах нелюмінальних підтипів присутні пухлинні клітини, які за своїми характеристиками відрізняються від тих, що складають більшість у аналогічних субтипах ненабрякового раку грудної залози. Можливо, вони представлені поліплоїдними клітинами. Слабко виражений ступінь терапевтичного патоморфозу в пухлинах цих типів підтверджує специфічні властивості таких ПК. Особливості відгуку пухлин ВНФ РГЗ на хіміотерапію свідчать про необхідність подальшого пошуку засобів таргетування пухлин та застосування мультимодальних методів лікування, особливо для нелюмінальних підтипів.

of BC, tumors of these groups were more resistant to PCT compared with the control series, especially for 3-negative cancer, for which there is a significant reduction in the frequency of tumors with severe pathomorphosis. In the group of hormone receptor tumors in normal BCcases with VTPM are completely absent, whereas in SEF they are significantly more. Electron microscopic studies of the ultrastructure of tumors have shown that in response to treatment in both studied forms of BC develop different types of cell death: necrotic, dark cell, apoptotic; processes of cell nucleus damage: presence of dinuclear TCs, cells with micronuclei; activation of phagocytosis and immune processes; capillary response to chemotherapy: edema, cytoplasmic compaction and endothelial cell detachment. In contrast to the usual BC in the secondary edematous form after chemotherapy, there is the presence of TC in microvessels, as well as a significantly increased number of giant polyploid tumor cells.

It was also found that after systemic chemotherapy of patients with conventional BC in the preserved areas of tumors, the cells show mainly signs of luminal molecular subtypes (72.7–100%). In the secondary edematous form of RGD a similar phenomenon is observed for hormone-receptor subtypes and groups with co-expression of receptors, while in tumors with non-luminal subtypes (3-neg, and HER 2) after chemotherapy in 66.7 and 33.3% of cases, accordingly, large undifferentiated TCs characteristic of these groups, obviously resistant to chemotherapy, are found. This may indicate that in SEF BC in tumors of non-luminal subtypes there are tumor cells, which differ in their characteristics from those that make up the majority in similar subtypes of normal breast cancer. They may be represented by polyploid cells. The weak degree of therapeutic pathomorphosis in tumors of these types confirms the specific properties of such PCs. Peculiarities of the response of BC tumors to chemotherapy indicate the need for further search for means of tumor targeting and the use of multimodal treatments, especially for non-luminal subtypes.

ВИСНОВКИ

У разі ненабрякового РГЗ за показником частості вираженого терапевтичного патоморфозу достовірно чутливішими до хіміотерапії є тричі негативний, HER2-позитивний рак та пухлини з ко-експресією рецепторів у порівнянні з підгрупою гормонально рецепторних пухлин, серед яких відсутні випадки з вираженим патоморфозом.

Особливістю ВНФ РГЗ є достовірно знижена чутливість тричі негативного раку до поліхіміотерапії та тенденція до хіміорезистентності молекулярних підтипів з наявністю HER2 на відміну від ненабрякової форми РГЗ.

Характерним для ненабрякового РГЗ після хіміотерапії є переважання ПК з люмінальними ознаками в усіх досліджених молекулярних підтипах.

При ВНФ РГЗ після ПХТ тільки тричі негативний рак зберігає 66,7% пухлин з притаманними цій групі нелюмінальними клітинами, тоді як у інших рецепторних підгрупах більшість пухлин має люмінальні ознаки.

CONCLUSIONS

In conventional BC, 3-negative, HER2-positive cancers and tumors with co-expression of receptors are significantly more sensitive to chemotherapy in terms of the frequency of pronounced therapeutic pathomorphosis in comparison with a subgroup of hormone receptor tumors, among which there are no cases with severe pathomorphosis.

A feature of SEF BC is a significantly reduced sensitivity of 3-negative cancer to chemotherapy and a tendency to chemoresistance of molecular subtypes with the presence of HER2 in contrast to the usual form of BC

Characteristic of conventional BC after chemotherapy is the predominance of TC with luminal features in all studied molecular subtypes.

In SEF BC after PCT, only 3-negative cancer retains 66.7% of tumors with non-luminal cells inherent in this group, while in other receptor subgroups most tumors have luminal features.

Тільки при ВНФ відзначається достовірно підвищена кількість гігантських поліплоїдних пухлинних клітин та наявність у капілярних судинах пухлинних клітин та емболів.

Очевидно, особливості ВНФ РГЗ пов'язані з наявністю поліплоїдних ПК, стійких до хіміотерапії, і певну роль у стимуляції їх утворення можуть грати процеси запалення, як і дія хіміотерапії.

Only in SEF there is a significantly increased number of giant polyploid tumor cells and the presence of tumor cells and emboli in the capillaries.

Obviously, the features of SEF BC are associated with the presence of polyploid PCs resistant to chemotherapy, and a certain role in stimulating their formation may play inflammatory processes, as well as the action of chemotherapy.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Faldoni F.L.C., Rainho C.A., Rogatto S.R. Epigenetics in Inflammatory Breast Cancer: Biological Features and Therapeutic Perspectives. *Cells*. 2020. Vol. 9(5). 1164 p. DOI: https://doi.org/10.3390/cells9051164
2. Fernandez S.V., MacFarlane A.W., Jillab M., Arisi M.F., Yearley J., Annamalai L., Gong Y., Cai K.Q., Alpaugh R.K., Cristofanilli M., Campbell K.S. Immune phenotype of patients with stage IV metastatic inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2020. Vol. 22(1). 134 p. DOI: https://doi.org/10.1186/s13058-020-01371-x
3. Xiao Y., Ye Y., Yearsley K., Jones S., Barsky S.H. The lymphovascular embolus of inflammatory breast cancer expresses a stem cell-like phenotype. *American Journal of Pathology.* 2008. Vol. 173(2). P. 561–574. DOI: https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.071214
4. Chen W., Allen S.G., Qian W., Peng Z., Han S. et al. Biophysical Phenotyping and Modulation of ALDH+ Inflammatory Breast Cancer Stem-Like Cells. *Small*. 2019. Vol. 15(5). e1802891 p. DOI: https://doi.org/10.1002/smll.201802891
5. Mamouch F., Berrada N., Aoullay Z., Khanoussi B.E., Errihani H. Inflammatory Breast Cancer: A Literature Review. *World Journal of Oncology.* 2018. Vol. 9(5–6). P. 129–135. DOI: https://doi.org/10.14740/wjon1161
6. Li X., Kumar S., Harmanci A., Li S., Kitchen R.R. et al. Whole-genome sequencing of phenotypically distinct inflammatory breast cancers reveals similar genomic alterations to non-inflammatory breast cancers. *Genome Medicine*. 2021. Vol. 13(1). 70 p. DOI: https://doi.org/10.1186/s13073-021-00879-x
7. Huang A., Cao S., Tang L. The tumor microenvironment and inflammatory breast cancer. *Journal of Cancer.* 2017. Vol. 8(10). P. 1884–1891. DOI: https://doi.org/10.7150/jca.17595.
8. Lin H.Y., Bedrosian I., Babiera G.V., Shaitelman S.F., Kuerer H.M. et al. Using the National Cancer Data Base for quality evaluation to assess adherence to treatment guidelines for nonmetastatic inflammatory breast cancer. *Cancer*. 2017. Vol. 123(14). P. 2618–2625. DOI: https://doi.org/10.1002/cncr.30660
9. Liu J., Chen K., Jiang W., Mao K., Li S., Kim M.J., Liu Q., Jacobs L.K. Chemotherapy response and survival of inflammatory breast cancer by hormone receptor- and HER2-defined molecular subtypes approximation: an analysis from the National Cancer Database. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2017. Vol. 143(1). P. 161–168. DOI: https://doi.org/10.1007/s00432-016-2281-6
10. Chainitikun S., Saleem S., Lim B., Valero V., Ueno N.T. Update on systemic treatment for newly diagnosed inflammatory breast cancer. *Journal of Advanced Researc.,* 2021. Vol. 29. P. 1–12. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.08.014
11. Boudin L., Chabannon C., Gonçalves A., Sfumato P., Sabatier R. et al. Prognostic impact of hormone receptor- and HER2-defined subtypes in inflammatory breast cancer treated with high-dose chemotherapy: a retrospective study. *Journal of Cancer.* 2016. Vol. 7(14). P. 2077–2084. DOI: https://doi.org/10.7150/jca.15797
12. Смоланка І.Л., Ляшенко А.О., Досенко І.В., Лобода О.Д., Іванкова О.М., Супруненко О.А., Риспаєва Д.Е., Смоланка І.І. Комплексне лікування хворих на набряковий рак молочної залози з використанням селективної неоад'ювантної поліхіміотерапії. *Онкология*. 2018. Т. 20, № 3(77). С. 200–205.
13. Matsuda N., Wang X., Lim B., Krishnamurthy S., Alvarez R.H. et al. Safety and Efficacy of Panitumumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Primary HER2-Negative Inflammatory Breast Cancer. *JAMA Oncology.* 2018. Vol. 4(9). P. 1207–1213. DOI: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.1436
14. Brzezinska M., Dixon J.M. Inflammatory breast cancer: no longer an absolute contraindication for breast conservation surgery following good response to neoadjuvant therapy. *Gland Surgery.* 2018. Vol. 7(6). P. 520–524. DOI: https://doi.org/10.21037/gs.2018.08.04
15. Wang X., Semba T., Phi L.T.H., Chainitikun S., Iwase T., Lim B., Ueno N.T. Targeting Signaling Pathways in Inflammatory Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020. Vol. 12(9). 2479 p. DOI: https://doi.org/10.3390/cancers12092479
16. 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.
17. Лукашова О.П. Структурно-функціональний стан карциноми Герена після локального фракційного ікс-опромінення та сумісного

REFERENCES

1. Faldoni FLC, Rainho CA, Rogatto SR. Epigenetics in Inflammatory Breast Cancer: Biological Features and Therapeutic Perspectives. *Cells*. 2020;9(5):1164. (In English). DOI: https://doi.org/10.3390/cells9051164
2. Fernandez SV, MacFarlane AW, Jillab M, Arisi MF, Yearley J, Annamalai L, Gong Y, Cai KQ, Alpaugh RK, Cristofanilli M, Campbell KS. Immune phenotype of patients with stage IV metastatic inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2020;22(1):134. (In English). DOI: https://doi.org/10.1186/s13058-020-01371-x
3. Xiao Y, Ye Y, Yearsley K, Jones S, Barsky SH. The lymphovascular embolus of inflammatory breast cancer expresses a stem cell-like phenotype. *American Journal of Pathology.* 2008;173(2):561–74. (In English). DOI: https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.071214
4. Chen W, Allen SG, Qian W, Peng Z, Han S et al. Biophysical Phenotyping and Modulation of ALDH+ Inflammatory Breast Cancer Stem-Like Cells. *Small*. 2019;15(5):e1802891. (In English). DOI: https://doi.org/10.1002/smll.201802891
5. Mamouch F, Berrada N, Aoullay Z, Khanoussi BE, Errihani H. Inflammatory Breast Cancer: A Literature Review. World Journal of Oncology. 2018; 9(5–6):129–35. (In English). DOI: https://doi.org/10.14740/wjon1161
6. Li X, Kumar S, Harmanci A, Li S, Kitchen RR et al. Whole-genome sequencing of phenotypically distinct inflammatory breast cancers reveals similar genomic alterations to non-inflammatory breast cancers. *Genome Medicine*. 2021;13(1):70. (In English). DOI: https://doi.org/10.1186/s13073-021-00879-x
7. Huang A, Cao S, Tang L. The tumor microenvironment and inflammatory breast cancer. *Journal of Cancer.* 2017;8(10):1884–91. (In English). DOI: https://doi.org/10.7150/jca.17595.
8. Lin HY, Bedrosian I, Babiera GV, Shaitelman SF, Kuerer HM et al. Using the National Cancer Data Base for quality evaluation to assess adherence to treatment guidelines for nonmetastatic inflammatory breast cancer. *Cancer*. 2017;123(14):2618–25. (In English). DOI: https://doi.org/10.1002/cncr.30660
9. Liu J, Chen K, Jiang W, Mao K, Li S, Kim MJ, Liu Q, Jacobs LK. Chemotherapy response and survival of inflammatory breast cancer by hormone receptor- and HER2-defined molecular subtypes approximation: an analysis from the National Cancer Database. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.* 2017;143(1):161–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s00432-016-2281-6
10. Chainitikun S, Saleem S, Lim B, Valero V, Ueno NT. Update on systemic treatment for newly diagnosed inflammatory breast cancer. *Journal of Advanced Researc*., 2021;29:1–12. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.08.014
11. Boudin L, Chabannon C, Gonçalves A, Sfumato P, Sabatier R et al. Prognostic impact of hormone receptor- and HER2-defined subtypes in inflammatory breast cancer treated with high-dose chemotherapy: a retrospective study. *Journal of Cancer.* 2016;7(14):2077–84. (In English). DOI: https://doi.org/10.7150/jca.15797
12. Smolanka IL, Lyashenko AO, Dosenko IV, Loboda OD, Ivankova OM, Suprunenko OA, Ryspaeva DE, Smolanka II. Complex treatment of patients for edematous breast cancer using selective neoadjuvant polychemotherapy. *Oncology*. 2018;20(77):200–5. (In Ukrainian).
13. Matsuda N, Wang X, Lim B, Krishnamurthy S, Alvarez RH et al. Safety and Efficacy of Panitumumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Primary HER2-Negative Inflammatory Breast Cancer. *JAMA Oncology.* 2018;4(9):1207–13. (In English). DOI: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.1436
14. Brzezinska M, Dixon JM. Inflammatory breast cancer: no longer an absolute contraindication for breast conservation surgery following good response to neoadjuvant therapy. *Gland Surgery.* 2018;7(6):520–4. (In English). DOI: https://doi.org/10.21037/gs.2018.08.04
15. Wang X, Semba T, Phi LTH, Chainitikun S, Iwase T, Lim B, Ueno NT. Targeting Signaling Pathways in Inflammatory Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(9):2479. (In English). DOI: https://doi.org/10.3390/cancers12092479
16. Harris JR. Richwood D, Hames BD. Electron microscopy in biology. *In the practical approach series.* New York, US: Oxford University Press.1991;308. (In English).
17. Lukashova OP. The structural and functional state of Geren's carcinoma after local fractional X-ray irradiation and the combined use

застосування опромінення та препарату Мелоксивет. *Український радіологічний та онкологічний журнал.* 2021. Т. 29. № 3. С.63–75. DOI: https://doi.org/10.46879/ ukroj.3.2021.63-75
18. Dey P., Rathod M., De A. Targeting stem cells in the realm of drug-resistant breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2019. Vol. 11. P. 115–135. DOI: https://doi.org/10.2147/BCTT.S189224
19. Taurin S., Alkhalifa H. Breast cancers, mammary stem cells, and cancer stem cells, characteristics, and hypotheses. *Neoplasia*. 2020. Vol. 22(12). P. 663–678. DOI: https://doi.org/10.1016/j.neo.2020.09.009
20. Вартанян Н.Л., Пиневич А.А., Бодэ И.И., Самойлович М.П. Полиплоидные гигантские клетки опухоли и их роль в формировании устойчивости к терапевтическим воздействиям. *Современная Онкология*. 2020. Т. 22(3). С. 105–108. DOI: https://doi.org/10.26442/18151434.2020.3.200134

of irradiation and the drug Meloxivet. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology.* 2021;29(3):63–75. (In Ukrainian). DOI: https://doi.org/10.46879/ ukroj.3.2021.63-75
18. Dey P, Rathod M, De A. Targeting stem cells in the realm of drug-resistant breast cancer. Breast Cancer (Dove Med Press). 2019;11:115–35. (In English). DOI: https://doi.org/10.2147/BCTT.S189224
19. Taurin S, Alkhalifa H. Breast cancers, mammary stem cells, and cancer stem cells, characteristics, and hypotheses. *Neoplasia*. 2020;22(12):663–78. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.neo.2020.09.009
20. Vartanyan NL, Pinevich AA, Bode II, Samoylovich MP. Tumor polyploid giant cells and their role in the formation of resistance to therapeutic effects. *Modern Oncology*. 2020;22(3):105–8. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.26442/18151434.2020.3.200134

Перспективи подальших досліджень

У подальших дослідженнях планується вивчення можливості подолання терапевтичної резистентності пухлин раку грудної залози шляхом таргетування стовбурових пухлинних клітин особливо у нелюмінальних рецепторних підтипах. Також є намір застосовувати тактику мультимодальної терапії у залежності від змін рецепторного статусу пухлин у процесі лікуванні, яка залучає відповідні сучасні методи.

Prospects for further research

In further studies, it is planned to study the possibility of overcoming the therapeutic resistance of breast cancer tumors by targeting tumor stem cells, especially in non-luminal receptor subtypes. There is also an intention to apply the tactics of multimodal therapy depending on changes in the receptor status of tumors during treatment, which involves appropriate modern methods.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Funding information

Financed by the state budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

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. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: olga.petrovna.Lukashova@gmail.com
моб.: +38 (050) 780-63-90
Внесок автора: *проведення електронно-мікроскопічного дослідження, аналіз результатів, написання статті.*

Білий Олександр Миколайович – лікар-онкохірург, кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, пл. Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; старший науковий співробітник 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: abely@ukr.net
моб.: +38 (067) 280-73-89
Внесок автора: *доопрацювання тексту статті, аналітичний розділ, написання висновків.*

Лепеха Іванна Віталіївна – лікар-онкохірург 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; асистент кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; пл. Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: ivannalepeha@gmail.com
моб.:+38(096) 491-27-74
Внесок автора: *підбір пацієнтів за темою роботи, написання тексту статті.*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Lukashova Olha Petrivna – Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher of Radiation Oncology Laboratory 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: olga.petrovna.Lukashova@gmail.com
tel.: +38 (050) 780-63-90
Author's contribution: *performing the electron microscopic study, analyzing the results, and writing the article.*

Bilyy Oleksandr Mykolaiovych – Surgical Oncologist, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Oncology, Radiology and Radiation Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4, Svobody Sq., Kharkiv, 61022; Senior Researcher of Oncosurgery Department 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: abely@ukr.net
tel.: +38 (067) 280-73-89
Author's contribution: *refining the text of the article, analytic division, writing conclusions.*

Lepekha Ivanna Vitaliivna – Surgical Oncologist of Oncosurgery Department 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; Assistant of Department of Oncology, Radiology and Radiation Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4, Svobody Sq., Kharkiv, 61022;
e-mail: ivannalepeha@gmail.com
tel.: +38 (096) 491-27-74
Author's contribution: *selecting patients in the scope of the study issue, writing the article.*

Пахомов Володимир Сергійович – лікар-онкохірург консультативної поліклініки 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: pakhomovvladimir77@gmail.com
моб.: +38 (099) 791-04-02
Внесок автора: *підбір пацієнтів за темою роботи, написання тексту статті.*

Слободянюк Ольга Володимирівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, пл. Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: olgaslobodjanuk@gmail.com
моб.: +38 (067) 271-53-77
Внесок автора: *формування груп хворих, проведення медикаментозного лікування.*

Шутов Сергій Владиславович – кандидат медичних наук, хірург-онколог 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: shutov.sv65gmail@gmail.com
моб.:+38 (050) 323-74-29
Внесок автора: *підбір пацієнтів за темою роботи, підбір фотоматеріалів.*

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. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 64024;
e-mail: szanjat@gmail.com
моб.: +38 (050) 302-73-81
Внесок автора: *обробка біологічного матеріалу для електронно-мікроскопічного дослідження, отримання електронно-мікроскопічних зображень, участь у написанні статті.*

Pakhomov Volodymyr Serhiyovych – Surgical Oncologist of Advisory Clinic 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: pakhomovvladimir77@gmail.com
tel.: +38 (099) 791-04-02
Author's contribution: *selecting patients in the scope of the study issue, writing the article.*

Slobodianyuk Olha Volodymyrivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Oncology, Radiology and Radiation Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 4, Svobody Sq., Kharkiv, 61022;
e-mail: olgaslobodjanuk@gmail.com
tel.: +38 (067) 271-53-77
Author's contribution: *forming the groups of patients, performing pharmaceutical treatment.*

Shutov Serhii Vladyslavovych – Candidate of Medical Sciences, Surgical Oncologist of Oncosurgery Department 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: shutov.sv65gmail@gmail.com
tel.: +38 (050) 323-74-29
Author's contribution: *patient search, selecting photographic material.*

Teslenko Iryna Mykolaivna – Laboratory Assistant of the Highest Category of Radiation Oncology Laboratory 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: szanjat@gmail.com
tel.: +38 (050) 302-73-81
Author's contribution: *processing of biological material for electron microscopy study, obtaining electron microscopy images, participation in writing of the article.*

Рукопис надійшов *Manuscript was received* 05.05.2022	Отримано після рецензування *Received after review* 13.06.2022	Прийнято до друку *Accepted for printing* 15.06.2022	Опубліковано *Published* 30.06.2022

Український радіологічний та онкологічний журнал. 2022. Т. 30. № 2. С. 88–99
Ukrainian journal of radiology and oncology. 2022;30(2):88–99

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

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.88-99
УДК: 615

Клінічні спостереження генералізованої та неоперабельної місцево-розповсюджених форм базально-клітинної карциноми

Кулініч Г.В.[1,2], ORCID: 0000-0002-0636-9621, e-mail: kulinich.galina@gmail.com
Прохорова Е.Б.[1], ORCID: 0000-0002-4519-6436, e-mail: elvira.orlovskaya@ukr.net
Москаленко М.В.[1], ORCID:0000-0001-6310-6660, e-mail: moskalenkomarina67@gmail.com
Насонова А.М.[1], ORCID: 0000-0002-2786-3311, e-mail: nasonaln@gmail.com
Данилюк С.В.[1], ORCID: 0000-0002-9971-0410, e-mail: danyliuksvit@gmail.com

[1]Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна
[2]Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

Clinical observations of generalized and inoperable locally advanced forms of basal cell carcinoma

Kulinich H.V.[1,2], ORCID: 0000-0002-0636-9621, e-mail: kulinich.galina@gmail.com
Prokhorova E.B.[1], ORCID: 0000-0002-4519-6436,e-mail:elvira.orlovskaya@ukr.net
Moskalenko M.V.[1], ORCID: 0000-0001-6310-6660, e-mail: moskalenkomarina67@gmail.com
Nasonova A.M.[1], ORCID: 0000-0002-2786-3311, e-mail: nasonaln@gmail.com
Danyliuk S.V.[1], ORCID: 0000-0002-9971-0410, e-mail: danyliuksvit@gmail.com

[1]State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine
[2]Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

місцево-розповсюджена метастатична базально-клітинна карцинома, етапи лікування, ускладнення, клінічний випадок.

Для кореспонденції:

Прохорова Ельвіра Борисівна
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», група променевої патології та паліативної медицини;
вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: elvira.orlovskaya@ukr.net

© Кулініч Г.В., Прохорова Е.Б., Москаленко М. В., Насонова А.М., Данилюк С.В., 2022

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Базально-клітинна карцинома (БКК) становить близько 80% усіх випадків діагностованого раку шкіри (за даними American Cancer Society). В різних країнах світу показник захворюваності на БКК неоднорідний, що пов'язано з основним провокуючим фактором розвитку БКК – ультрафіолетовим випромінюванням. В Україні, за даними Національного канцер-реєстру, за 2019–2020 рр. зареєстровано 15882 нових випадків немеланомного раку шкіри. Стандартизований показник захворюваності на цю патологію в Україні збільшився на 2,6%, в порівнянні з 2018 р. Базально-клітинний рак часто рецидивує (на думку різних авторів показник варіює від 10 до 80%), в той час як віддалені метастази діагностуються вкрай рідко. Серйозним досягненням молекулярної біології стало розуміння участі Hedgehog (Hh) сигнального шляху в канцерогенезі БКК. Незважаючи на досить доброякісний перебіг БКК, різноманіття методів його лікування, має місце високий ризик рецидиву, а у деяких пацієнтів ураження можуть прогресувати до межі, непридатної для місцевої терапії, що робить актуальним пошук альтернативи хірургічному та променевим видам лікування.
Мета роботи. Дослідити на прикладі клінічних випадків особливості перебігу, лікування, розвитку ускладнень рецидивуючої місцево-розповсюдженої метастатичної неоперабельної базально-клітинної карциноми.
Матеріали та методи. Клінічне спостереження пацієнтки К., 73 років, яка отримувала лікування у відділенні клінічної онкології та гематології з приводу множинного метастатичного ураження базально-клітинною карциномою (термін спостереження 14 років) та пацієнтки Д., 42 років, яка лікувалася у відділенні променевої патології та паліативної медицини з приводу агресивного перебігу місцево-розповсюдженої БКК (термін спостереження 29 років). Обстеження та лікування проводилося в умовах Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України».
Результати та їх обговорення. Представлено клінічні випадки тривалого спостереження (14 та 29 років) за хворими із безперервно рецидивуючою агресивною БКК. Для обох випадків доведено метастазування БКК, виявлено її місцеве розповсюдження, описане використання різних методів лікування – хірургічного, променевого, кріодеструкції, хіміотерапевтичного. Показана складність ведення хворих, якщо вичерпані всі доступні методи. Наведено лікування ускладнень спеціальних методів терапії, багатокрокові відновлювально-пластичні оперативні втручання із використанням різних методів пластики.

Висновки. Лікування рецидивуючої, метастатичної та місцево-розповсюдженої неоперабельної форми БКК, коли вичерпано можливості основних методів лікування – хірургічного, променевого, хіміотерапевтичного – складне завдання, яке потребує подальшої розробки новітніх технологій та методів терапії.

Для цитування:

Кулініч Г.В., Прохорова Е.Б., Москаленко М.В., Насонова А.М., Данилюк С.В. Клінічні спостереження генералізованої та неоперабельної місцево-розповсюджених форм базально-клітинної карциноми. *Український радіологічний та онкологічний журнал.* 2022. Т. 30. № 2. С. 88–99. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.88-99

Key words:

locally advanced metastatic basal cell carcinoma, stages of treatment, complications, clinical case.

For correspondence:

Prokhorova Elvira Borysivna
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», of the Group of Radiation Pathology and Palliative Care;
82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: elvira.orlovskaya@ukr.net

© *Kulinich H.V., Prokhorova E.B., Moskalenko M.V., Nasonova A.M., Danyliuk S.V., 2022*

ABSTRACT

Background. Basal cell carcinoma (BCC) occupies around 80% of all the cases of diagnosed skin cancer (according to American Cancer Society). In various countries of the world the morbidity rate of BCC differs due to the main predisposing factor of BCC development – ultraviolet radiation. In Ukraine, according to National Cancer Registry, 15882 new cases of non-melanoma skin cancer were registered in 2019–2020. Standardized morbidity rate of this pathology increased by 2,6% compared to 2018. Basal cell cancer commonly recurs (according to different experts, the rate varies from 10% to 80%), at the same time, distant metastases are diagnosed quite rarely. Understanding contribution of Hedgehog (Hh) signaling pathway to carcinogenesis of BCC has become a serious achievement in molecular biology. In spite of relatively benign course of BCC and variety of treatment methods of this disease, there is a high risk of recurrence, and in some patients, lesions may progress to such extent that they become unsuitable for local therapy which makes it urgent to search for alternatives to surgery and radiation therapy.
Purpose – to study the peculiarities of course, treatment, development of complications of recurrent, locally advanced, metastatic inoperable BCC by the example of clinical cases.
Materials and methods. Clinical observation of female patient K., 73 years old, who was undergoing treatment in the Department of Clinical Oncology and Hematology by reason of multiple BCC lesions (observation time 14 years) and female patient D., 42 years old, who was undergoing treatment in the Department of Radiation Pathology and Palliative Care by reason of aggressive course of locally advanced form of basalioma (observation time 29 years). Observation and treatment were performed in the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine».
Results. The clinical cases of observation and different stages of treatment of patients with constantly recurring aggressive BCC over a long period of time, 14 and 29 years, are demonstrated. Metastasing of BCC is confirmed in both cases, local advancement is shown, various methods of treatment were used: surgery, radiation therapy, cryodestruction, chemotherapy. Difficulty of patients' management is shown, especially when all available methods are used up. Treatment of complications of special therapy methods, multistage restoring plastic surgeries using different methods of plastic repair are described.
Conclusions. Treating recurrent, metastatic, and locally advanced inoperable forms of BCC when one runs out of possibilities of the main treatment methods – surgery, radiation therapy, chemotherapy is a difficult task which requires further development of modern technology and treatment methods.

For citation:

Kulinich HV, Prokhorova EB, Moskalenko MV, Nasonova AM, Danyliuk SV. Clinical observations of generalized and inoperable locally advanced forms of basal cell carcinoma. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2022;30(2):88–99. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.88-99

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Визначення факторів прогнозу та індивідуалізація комплексного лікування пізніх променевих ускладнень», номер державної реєстрації: 0118U001712, шифр теми: НАМН.03.19, прикладна, термін виконання: 2019–2021 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 work is a fragment of the planned research work of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» «Determining the factors of prognosis and individualization of complex treatment of late radiation complications», state registration number: 0118U001712, code: НАМН.03.19, applied, performance period: 2019–2021, led by Director of the 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

Базально-клітинна карцинома (БКК) становить близько 80% усіх випадків діагностованого раку шкіри (за даними American Cancer Society) [1]. У різних країнах світу показник захворюваності на БКК неоднорідний. Так, найвищі показники спостерігаються в Південних країнах Світу (Австралія, Нова Зеландія), в той час як в країнах Сходу фіксують найнижчі (Монголія, Непал) [2]. У регіонах України поширеність захворюваності на БКК також різниться. У мешканців Херсонської, Запорізької та Кіровоградської областей в 3 рази частіше діагностують рак шкіри, ніж в західних областях. В Україні, за даними Національного канцер-реєстру, за 2019–2020 рр. зареєстровано 15882 нових випадків немеланомного раку шкіри (з них 9320 – у жінок). Стандартизований показник захворюваності на цю патологію в Україні збільшився на 2,6% в порівнянні з 2018 р. [3].

Основним провокуючим фактором розвитку БКК вважається ультрафіолетове випромінення, зокрема сонячні опіки, отримані в ранньому дитинстві. До факторів ризику також відноситься світлий тип шкіри (I та II фототипи за Фітцпатриком), руде волосся, чоловіча стать, випадки виявленого раку шкіри у родичів, іонізуюче випромінення, вплив на шкіру канцерогенних речовин, таких як кам'янозольна смола, миш'як, лак, сажа, парафіни, неочищений гас, мінеральні масла [4].

Базально-клітинний рак шкіри (синоніми: базаліома, базоцелюлярний рак Кромпехера, базалепітеліома, Rodentcarcinoma), згідно з гістологічною класифікацією ВООЗ (1980 р.) – це пухлина шкіри з вираженим деструктивним ростом, що походить з епідермісу чи волосяного фолікула, клітини, які схожі з базальними клітинами епідермісу і мають схильність до рецидивування, вони, як правило, не метастазують, в зв'язку з чим часто використовують термін «базаліома» [5].

Серйозним досягненням молекулярної біології стало розуміння участі Hedgehog (Hh) сигнального шляху в канцерогенезі БКК. Ушкодження даного сигнального шляху виявляють при деяких вроджених дефектах та різноманітних типах пухлин, у тому числі раку шкіри. Hedgehog-сигналінг (Hh-сигналінг) контролює активність генів, що беруть участь у процесах морфогенезу. Активність Hh-сигналінгу у дорослих суттєво знижена, в порівнянні з періодом ембріогенезу. Мутації, що призводять до патологічної активації цього сигнального шляху, визначаються в 90% випадків БКК та деяких медулобластом, і це відкриває нові можливості в терапії даних нозологій [6].

Виділяють декілька клінічних форм БКК, серед яких нодулярний варіант зустрічається найчастіше та становить близько 75% усіх випадків. Локалізується переважно в ділянці шкіри голови та шиї (понад 90%) та характеризується повільним ростом. Виразковий варіант розглядають як результат природної еволюції нодулярного варіанта. Розміри виразки можуть коливатися в межах від декількох міліметрів до гігантських дефектів з глибокою інвазією та руйнуванням прилеглих структур, що ускладнює тактику ведення таких хворих. Поверхнева форма частіше локалізується на тулубі та кінцівках (до 60%), нерідко відмічаються множинні вогнища, які характеризуються найбільш доброякісним перебігом. Для цієї форми місцево-деструктивний ріст не характерний, можливий довго-

INTRODUCTION

Basal cell carcinoma (BCC) occupies around 80% of all the cases of diagnosed skin cancer (according to American Cancer Society) [1]. In various countries of the world the morbidity rate of BCC is different. Indeed, the highest rates are observed in Southern countries of the world (Australia, New Zealand), whereas in the Eastern countries the lowest rates are determined (Mongolia, Nepal) [2]. The morbidity rate of BCC is also not the same in various regions of Ukraine. Residents of Kherson, Zaporizhzhya, and Kirovograd regions are diagnosed with skin cancer 3 times more often than the residents of the western regions. In Ukraine, according to National Cancer Registry, 15882 new cases of non-melanoma skin cancer (9320 out of them – in females) were registered in 2019–2020. Standardized morbidity rate of this pathology in Ukraine increased by 2.6% compared to 2018 [3].

The main predisposing factor of BCC development is considered to be ultraviolet radia-tion, as well as sunburns which were received in early childhood. The risk factors also include light skin tone (phototypes I and II according to the Fitzpatrick scale), red hair, male sex, cases of detected cancer in relatives, ionized radiation, effect of carcinogenic substances on skin, for example coal tar, arsenic, varnish, soot, paraffins, non-purified gas, mineral oils [4]. According to histological classification and WHO (1980), basal cell cancer (synonyms: basalioma, basal cell Krompecher cancer, basal epithelioma, rodent carcinoma) is a skin tumor with apparent destructive growth which stems from epidermis or hair follicle, cells which are similar to basal cells of epidermis that have a tendency of recurrence. As a rule, they do not metastasize, therefore the term «basalioma» is often used [5].

Understanding contribution of Hedgehog (Hh) signaling pathway to carcinogenesis of BCC has become a serious achievement in molecular biology. Damage of this pathway is detected in the cases of some congenital defects and various types of tumors including skin cancer. Hedgehog pathway controls the activity of genes which are involved in morphogenesis processes. The activity of Hh pathway in adults is significantly lower compared to the period of embryogenesis. Mutations, which lead to pathological activation of this signaling pathway, are determined in 90% of all BCC cases and some medulloblastomas, and thus new possibilities in therapy of these nosologies are opened up [6].

There are several clinical forms of BCC, among which nodular type is the most common and occupies around 75% of all cases. It is localized mostly in head and neck skin area (more than 90%), and is characterized by slow growth. Ulcer is thought to be the result of natural evolution of nodular type. The size of an ulcer can range from a few millimeters to huge defects with deep invasion and destruction of adjacent structures, which complicates surveillance of such patients. Cell-surface form is more often localized in the body and limbs (up to 60%), multiple foci, which are characterized by the most benign course, are frequently observed. Locally destructive growth is not characteristic of this type, long-term course for decades with slight slow growth is possible. A flat basalioma (morphea-like) might clinically resemble a scar or a «patch». In 95% of cases it is localized in head and neck skin. Infiltrating growth in adipose tissue and muscles is peculiar

тривалий перебіг впродовж десятиліть з незначним повільним ростом. Плоска базаліома (склеродермоподібна) клінічно може нагадувати рубець чи «латку». В 95% випадків локалізується на шкірі голови та шиї, їй притаманний інфільтративний ріст у жирову клітковину та м'язи. Інфільтративна форма БКК пов'язана з прогресією нодулярного та плоского варіантів та характеризується вираженим інфільтративним компонентом, більш поганим прогнозом та схильністю до виникнення рецидивів після лікування. Фіброепітеліома Пінкуса зазвичай локалізується на шкірі поперека та нагадує фіброепітеліомні поліпи чи себорейний кератоз. Метатипічний варіант характеризується поєднанням БКК та плоскоклітинного раку, агресивним перебігом з можливістю росту та розповсюдженням як у разі плоскоклітинного раку, зокрема з утворенням віддалених метастазів. Пігментна форма БКК характеризується підвищеним складом пігменту меланіну в пухлинах, що ускладнює диференціальну діагностику з меланомою шкіри.

Гістологічно базально-клітинний рак шкіри (БКРШ) поділяється на недиференційований та диференційований. До першого відносять солідну, пігментну, морфеаподібну та поверхневу базаліоми; до диференційованого – кератотопічну, кістозну, аденоїдну (із залозистим диференціюванням) [7].

Хоча новоутворення шкіри відносяться до візуальних пухлин, їх діагностика складна як для починаючих онкологів, так і дерматологів, оскільки існує різноманіття доброякісних пухлин, преканцерозів та злоякісних новоутворень шкіри.

Незважаючи на досить доброякісний перебіг БКК, різноманіття методів лікування даного захворювання (хірургічне, променеве, лазерне, кріодеструкція, комбінації), має місце високий ризик рецидиву, а у деяких пацієнтів ураження можуть прогресувати до межі, непридатної для місцевої терапії. Це зумовлює несприятливий прогноз захворювання. Частота виникнення рецидивів БКРШ, на думку різних авторів, варіює від 10 до 80% [8].

Наведено клінічні спостереження двох пацієнток, у яких діагностовано місцево-розповсюджений та метастатичний варіанти перебігу БКК.

Мета роботи. Дослідити на прикладі клінічних випадків особливості перебігу, лікування, розвитку ускладнень рецидивуючої місцево-розповсюдженої метастатичної неоперабельної БКК.

to this type of basalioma. Infiltrating form of BCC is connected with progression of nodular and flat types and is characterized by expressed infiltrated component, worse prognosis and tendency of recurrence after treatment. Fibroepithelioma of Pincus is usually localized in low back skin and resembles fibroepithelial polypuses or seborrheic keratoses. Metatypical type is characterized by combination of BCC and squamous cell cancer, aggressive course with possible growth and spread, as in squamous cell cancer, in particular formation of distant metastases. Pigmented type of BCC is characterized by increased melanin pigment in tumors, which complicates differential diagnostics with skin melanoma.

Basal cell skin cancer (BCSC) is histologically classified into non-differentiated and differentiated. The first class includes solid, pigmented, morphea-like, and surface basaliomas; differentiated ones include keratotic, cystic, adenoidal (with glandular differentiation) [7].

Although skin neoformations fall under the category of visual tumors, their diagnostics is difficult for both aspiring oncologists and dermatologists due to the broad variety of benign tumors, precancers, and malignant skin neoformations.

In spite of relatively benign course of BCC and variety of treatment methods (surgery, radiation therapy, laser treatment, cryodestruction, combinations) of this disease, there is a high risk of recurrence, and in some patients, lesions may progress to such extent that they become unsuitable for local therapy. It causes a negative prognosis of disease. The occurrence rate of BCSC recurrences, according to different experts, varies from 10% to 80%. [8] Clinical observations of 2 female patients, which were diagnosed with locally advanced and metastatic variants of BCC course, are presented.

The objective of the study is to elucidate peculiarities of clinical course of generalized and locally advanced forms of BCC.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пацієнтка К., 1938 р.н., вважає себе хворою з 1997 р., коли помітила ріст покритого кірочками новоутворення шкіри тім'яної ділянки.

У жовтні 1997 р. встановлено діагноз: базально-клітинний рак шкіри голови T2N0M0 II ст. (цитологічне дослідження від 10.10.1997 р. – базально-клітинна карцинома), з приводу чого отримала курс близькофокусної рентгенотерапії.

У лютому 1998 р. помітила збільшення лімфатичних вузлів шиї ліворуч. 09.02.1998 р. виконано ексцизійну біопсію верхньошийного лімфовузла ліворуч. Гістологічне дослідження (ПГЗ № 6137-40 від 17.02.1998 р.) виявило солідний базально-клітинний рак, підтверджено продовження захворювання в лімфатичну систему (рис. 1). У післяопераційному

MATERIALS AND METHODS

Female patient K., 1938 year of birth, considers herself to be diseased since 1997, when she noticed the growth of skin neoformation, which was covered with crusts, in parietal region.

In October 1997 the diagnosis was determined: stage II basal cell skin cancer of the head T2N0M0 (cytological examination dated 10.10.1997 – basal cell carcinoma), thus the patient underwent the course of close-focus roentgenotherapy. In February 1998 growth of lymph nodes of the neck to the left was observed. On 09.02.1998 excisional biopsy of the left upper neck lymph node was performed. During histologic examination (histopathologic medical report No.:6137-40 dated 17.02.1998 – solid basal cell cancer), disease spread to lymphatic system was confirmed (Fig.1). In postoperative period the patient

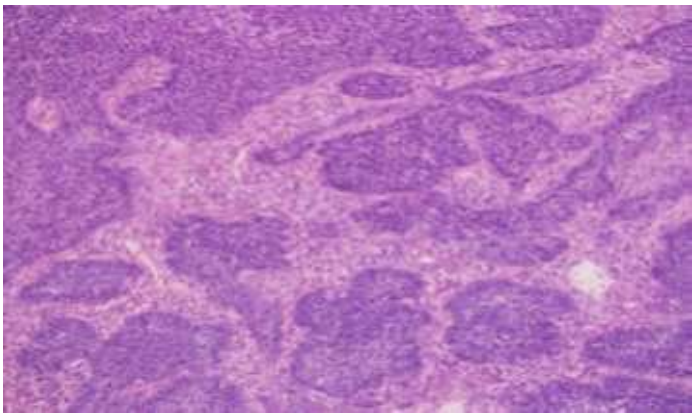


Рис. 1. Осередки базаліоми солідної будови з характерним «частоколом» в тканині лімфовузла. Забарвлення гематоксиліном та еозином, х100
Fig. 1. Foci of solid basalioma with distinctive «stockade» in the lymph node tissue. Hematoxylin and eosin stainig, x100

періоді отримала курс дистанційної променевої терапії (ДПТ) в СОД = 36 Гр.

Починаючи з 2000 р. хворій було виконано три кріодеструкції (2000, 2003, 2006 рр.) у зв'язку з верифікованими місцевими рецидивами (цитологічне дослідження 28.02.2000 р. – комплекси, що характерні для базаліоми та комплекси з наявністю плоскоклітинної метаплазії – метатипічний рак).

З 2004 р. періодично відмічає появу вологого кашлю з виділенням світлого мокротиння, болі в лівій половині грудної клітки.

У березні 2007 р. при проходженні профогляду рентгенологічно виявлено солітарне кульоподібне новоутворення в діаметрі до 3 см, підозра на метастатичне ураження верхньої частки лівої легені.

У процесі дообстеження на базі Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» рентгеноендоскопічно встановлено (28.12.2007 р.), що периферичне новоутворення лівої легені розташоване не у верхній частці S1, а в S6 лівої легені – фокусна тінь овоїдної форми, середньої інтенсивності, з достатньо чіткими контурами, однорідної структури; корені структуровані, синуси вільні. Виконано щипкову трансбронхіальну біопсію (ТББ) з описаної тіні лівої легені через В6а. За результатами цитологічного дослідження (№ 62) від 28.12.2007 р. втановлено метастаз раку, ймовірно базально-клітинної карциноми. Мікропрепарат був також переглянутий на базі іншої клініки – метастаз раку, ближче до метатипічного.

За рішенням мультидисциплінарного консиліуму від 15.01.2008 р., враховуючи задовільний стан хворої та розповсюдження онкопроцесу, показано лікування у 2 етапи: на І етапі – проведення ДПТ на ділянку пухлини легені та середостіння (СОД 40 Гр) з модифікацією фторафуром по 800 мг 2 р/д в дні опромінення (сумарна доза фторафуру 20 г), на ІІ етапі – ДПТ класичним фракціонуванням на вогнище в лівій легені в СОД 21 Гр.

З анамнезу також відомо, що 17.01.2008 р. пацієнтка травмувалась на сходах, було встановлено діагноз: перелом кісток лівого передпліччя.

За даними контрольної КТ від 28.03.2008 р. – позитивна динаміка у вигляді зменшення розмірів новоутворення в S6 ліворуч, консолідуючий перелом заднього відростка IX ребра без зміщення. При сцинтиграфії кіс-

underwent a course of External Beam Radiation Therapy (EBRT), total radiation dose – 36 Gy.

During the next three years local recurrences were established (cytological examination dated 28.02.06 – bodies which are characteristic of basalioma and bodies with the presence of squamous cell metaplasia – metatypical cancer), therefore cryodestruction was performed (2000, 2003, 2006).

Since 2004 the patient has been periodically noticing the occurrence of wet cough with expectoration of light mucus and left-sided chest pain.

In March 2007, during periodic health examination a solitary globe-shaped neoformation with a 3 cm diameter and metastases of upper lobe were detected on X-ray.

As a result of the follow-up endoscopic examination (28.12.07) in the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» it was determined that peripheral left lung neoformation was located not in upper segment S1, but in S6 of the left lung, ovoid focal shadow of moderate intensity with quite clear outlines and homogeneous structure; roots were structured, sinuses were free. Excisional transbronchial biopsy of the left lung shadow through B6a was performed. As a result of cytological examination (No. 62) dated 28.12.07 cancer metastasis was detected, possibly a basal cell carcinoma. The microslide was also examined at another clinic – cancer metastasis, closer to metatypical.

By the decision of multidisciplinary board of doctors on 15.01.2008, taking into account satisfactory condition of the patient, the spread of oncological process was shown at stage I: performing EBRT on the area of lung and mediastinal tumor (total radiation dose – 40 Gy) with phthorafurum modification 800 mg 2 times per day in the days of ray treatment (total dose of phthorafurum – 20 g), at stage II: EBRT by the method of classical fractionation on the locus in the left lung, total radiation dose – 21 Gy.

It is also known from the anamnesis that on 17.01.2008 the patient got injured at the staircase and was diagnosed with left forearm bone fractures.

According to the data of follow-up CT dated 28.03.2008 positive time course was determined: the neoformation in the left S6 decreased in size, consolidated non-displaced fracture of posterior crest of the IX rib. On 06.04.2008 bone scintigraphy of the whole skeletal system showed

ток усього скелета 06.04.2008 р. виявлено ознаки активної перебудови кісткової тканини лівого передпліччя, кісток заднього відростка IX ребра ліворуч (враховуючи анамнез – посттравматичної природи).

За даними КТ від 13.08.2008 р. – Prolongatio morbi: лівобічний гідроторакс (40 мл), гідроперикард. Отримала 3 цикли ПХТ з 20.08.2008 по 15.10.2008 р.: цисплатин 100 мг, етопозид 600 мг. Відмічалась позитивна рентгенологічна динаміка.

З 05.05.2010 р. – негативна динаміка за даними КТ – збільшення кількості вільної рідини в плевральній порожнині ліворуч до 46 мм, в порожнині перикарду до 7 мм, розміри описаного раніше новоутворення в S6 лівої легені збільшились до 40х28 мм. Збільшилась кількість субплевральних м'якотканинних новоутворень (макс у S10 20х19 мм). Ознаки гіповентиляції в S6 та S4 лівої легені. Проведено 2 цикли ПХТ за схемою – цисплатин 120 мг, етопозид 600 мг – без динаміки, 2 цикли за схемою цисплатин 100 мг, цитогем 3000 мг. На контрольній КТ 02.09.2010 р. – негативна динаміка у вигляді наростання змін у кістковій системі: визначається ділянка зміни структури заднього відростка IX ребра ліворуч протяжністю до 37 мм з наявністю консолідуючого перелому на фоні склерозу (за вказаний період відзначається збільшення склеротичного компонента в ділянці) та вогнище деструкції до 5 мм, що наводить на думку про прогресію захворювання в кісткову систему. В іншому – без суттєвої динаміки.

13.01.2011 р. хвора звернулась до Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» у зв'язку зі скаргами на кашель з виділенням мокротиння зеленого кольору протягом 2 тижнів, болі в грудній клітці протягом року, задишку, загальну слабкість.

За даними КТ ОГК, ОЧП, МТ від 17.01.2011 р.: ознаки центральної бронхокарциноми лівої легені (38х46х58 мм), вторинні зміни плеври (до 20 мм) лівої легені з проростанням в задні відростки IX та X ребер, лівобічним плевритом, гідроперикардом, лімфаденопатією середостіння та заочеревинних лімфовузлів.

Остеосцинтиграфія 21.01.11 р., виявила ознаки вогнищевого ураження задніх фрагментів IX–X ребер ліворуч, що підтверджує наявність прогресії захворювання в кістки.

Виконано дві плевральні пункції (26.01.2011 та 27.01.2011 р.) з метою цитологічного дослідження ексудату, але вони виявились неінформативними. За даними фібробронхоскопії – візуально без патології.

Протягом наступних 3 місяців пацієнтка не зверталась до клініки Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» у зв'язку з епідемією грипу.

12.05.2011 р. звернулась до онколога зі скаргами на наростання задишки.

При плевральній пункції від 13.05.2011 р. – евакуйовано 200 мл рідини, цитологічно підтверджено (№ 3879) – метастаз базально-клітинного раку.

На контрольній КТ трьох зон від 19.05.2011 р. – виявлена негативна динаміка (в порівнянні з 17.01.2011 р.): збільшення розмірів новоутворення лівої легені (44х49х64 мм) та новоутворення плеври ліворуч (до 27х126 мм)

indications of active remodeling of bone tissue of the left forearm, bones of posterior crest of the IX rib to the left (taking into account the anamnesis – it was of post-traumatic nature).

According to CT data on 13.08.2008 – Prolongatio morbi: left-sided hydrothorax (40 ml), hydrocardia. The patient received 3 cycles of multiagent chemotherapy from 20.08.2008 to 15.10.2008: 100 mg cisplatin, 600 mg etoposide. Positive radiological time course was observed.

From 05.05.2010 negative time course according to CT data was observed: increase in amount of free fluid in the left pleural cavity to 46 mm, in the pericardial cavity – to 7 mm, the size of the abovementioned neoformation in S6 of the left lung increased to 40x28 mm. The number of subpleural soft tissue neoformations (max in S10 – 20&19 mm) increased. Hypoventilation signs were detected in S6 and S4 of the left lung. 2 cycles of multiagent chemotherapy according to the following pattern were performed: 120 mg cisplatin, 600 mg etoposide, no changes were detected afterwards, then 2 cycles using cisplatin 100 mg and cytogem 3000 mg were performed. During the follow-up CT on 02.09.2010negative time course was determined: accumulation of lesions in the skeletal system, the area of structure change of posterior crest of IX rib to the left 37 mm in length with the presence of consolidated structure was established against the background of sclerosis (in the given period, sclerotic component was noticed to increase in the area), as well as aggressive lesion to 5 mm which implied that the disease progressed to the skeletal system. Apart from that, no significant changes were determined.

On 13.01.2011 the patient turned to the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» due to the increase in complaints, namely: cough with expectoration of green mucus over a period of 2 weeks, chest pain over a period of a year, short breath, general weakness.

According to the data of CT of chest, abdomen, and lower pelvis dated 17.01.2011, signs of central bronchial carcinoma of the left lung (38x46x58 mm) were detected, as well as secondary alterations of pleura (to 20 mm) of the left lung with invasion to posterior crests of IX and X ribs, left-sided pleuritis, hydrocardia, mediastinal lymphadenopathy, and retroperitoneal lymph nodes.

The patient was referred for osteoscintigraphy on 21.01.11, where signs of focal lesion of posterior fragments of IX and X ribs to the left were determined (which confirmed the progression of the disease to the bones).

2 pleural punctures (26.01.11, 27.01.11) for the purpose of cytological examination of exudate were performed, but they weren't informative. According to fibrobronchoscopy data, pathology wasn't visually detected.

For the next 3 months the patient didn't turn to the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine». She links it with the influenza epidemic.

On 12.05.2011 the patient turned to oncologist because of short breath development.

On the follow-up CT of 3 zones dated 19.05.2011 somewhat negative time course was determined (compared to 17.01.11): enlargement of the neoformation in the left lung (44x49x64 mm) and the neoformation of the left pleura (to 27x126 mm).

У зв'язку з прогресією захворювання пацієнтку госпіталізовано до відділення клінічної онкології та гематології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України». 22.06.2011 р. отримала таке лікування: бісфосфонати (зомета 4 мг), карбоплатин 450 мг в/в крап., епірубіцин 80 мг, блеоцин 15 мг в/в крап. та терапія супроводу – без ефекту. За рішенням мультидисциплінарного консиліуму, враховуючи стан пацієнтки, зумовлений розповсюдженням онкопроцесу, негативну рентгенологічну динаміку, показано проведення симптоматичної терапії.

During pleural puncture on 13.05.2011 200 ml of fluid was evacuated, basal cell cancer metastasis was cytologically confirmed (No.3879).

Due to progression of the disease, the patient was hospitalized to the Department of Clinical Oncology and Hematology of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine». On 22.06.11 she received the following treatment: biophosphonates (Zometa), 450 mg Carboplatin IV infusion, 80 mg epirubicin, 15 mg bleocin IV infusion and accompanying therapy – without any improvement. By the decision of multidisciplinary board of doctors, taking into account condition of the patient, which was caused by the spread of oncological disease, and negative radiological time course – symptomatic treatment was indicated for the patient.

Пацієнтка Д., 1972 р.н., звернулась до Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» у 2019 р. з приводу чергового рецидиву базаліоми шкіри лоба (T2NxM0, II ст.), зі скаргами на наявність новоутворення лівої лобної ділянки на рівні післяопераційного дефекту (рис. 2), виразки шкіри лоба, порушення пам'яті, запаморочення, зниження слуху, періодичне підвищення АТ до 150/90 мм рт ст.

Female patient D., 1972 year of birth, turned to the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» due to subsequent recurrence of basalioma of forehead skin (T2NxM0, stage II) with the following complaints: presence of neoformation in the left frontal cortex (Fig. 2), forehead skin ulcers, memory impairment, vertigo, diminished hearing, periodic increase in arterial blood pressure up to 150/90 mmHg.



Рис. 2. Пацієнтка Д., 49 років, яка протягом 29 років спостерігається та лікується з приводу БКК. Ускладнення спеціального лікування: остеонекроз лобної кістки ліворуч, післяпроменевий некроз в поєднанні з рецидивом основного захворювання
Fig. 2. Female patient D., 49 years old, who has been treated for BCC for 29 years. Complications of special treatment: osteonecrosis of the left frontal bone, postirradiation necrosis in combination with relapse of the underlying disease

З анамнезу відомо, що хвора – переселенка з зони відчуження Чорнобильської АЕС, перебувала у 30-км зоні з 25.04.1986 по 17.06.1993 рр. У 1992 р., ще знаходячись у зоні відчуження, пацієнтка виявила у себе новоутворення лівої скроні, зміни щитоподібної залози, почались часті головні болі. З 2001 року з'явились мокнучі ділянки в проекції новоутвору. До 2007 р. до лікарів не зверталася. У 2007 р. проведено видалення пухлини шкіри лоба з вільною пластикою (ПГЗ № 13969-73 від 19.06.2007 р. діагноз – базально-клітинна карцинома), в післяопераційному періоді рана не загоювалась.

У квітні 2009 р. цитологічно верифіковано перший місцевий рецидив хвороби. З 06.04.2009 по 03.06.2009 р.

It is known from anamnesis that the patient is a migrant from exclusion zone around the Chernobyl nuclear power station and she stayed in 30 km area from 25.04.1986 to 17.06.1993. In 1992, when she was still in the zone, neoformations in the left temple were detected, as well as changes of thyroid gland and frequent headaches. In 2001 oozing lesions formed in the projection of the neoformation. The patient didn't consult a doctor. In 2007 resection of forehead skin tumor with free grafting (histopathologic medical report No 13969-73 dated 19.06.2007 – basal cell carcinoma) was performed, in postoperative period the wound didn't heal.

In April 2009 the first local recurrence of the disease was cytologically verified. From 06.04.2009 to 03.06.2009

проведено розщеплений курс ДПТ в II етапи в СОД 60 Гр. На тлі проведеного лікування рентгенологічно відмічалась стабілізація процесу.

Безрецидивний період складав 2 роки, протягом яких у пацієнтки були діагностовані ускладнення ПТ (остеонекроз лобної кістки ліворуч, післяпроменевий некроз м'яких тканин), з приводу чого в червні 2011 р. отримала хірургічне лікування в три етапи. На першому етапі: видалення рубцьовозмінених м'яких тканин, некротомія лобної ділянки ліворуч, пластика твердої мозкової оболонки. На другому етапі: пластика шкіри голови лобної ділянки ротованим клаптем та аутопластика тім'яно-скронево-потиличної ділянки вільним шкірним клаптем. На третьому етапі: забір ділянки широкої фасції лівого стегна. Після проведення оперативного лікування протягом 1 року даних за Prolongacio morbi не виявлено. 06.08.2012 р. – виконано краніопластику титановою пластиною «Conmet» лобної ділянки ліворуч. У листопаді 2012 р. гістологічно верифіковано черговий місцевий рецидив БКК, з приводу чого виконано кріодеструкцію. Безрецидивний перебіг протягом 4 років. У лютому 2016 р. встановлено БКК солідної будови (ПГЗ № 2653-56 від 11.02.2016 р.), наявність Prolongacio morbi у м'які тканини лобно-тім'яної ділянки, що піддавалося оперативному лікуванню (видалення рецидиву, рубця, контурна пластика під місцевою анестезією). Для заміщення сформованого дефекту в ділянці опромінення та неодноразових оперативних втручань з приводу місцевих рецидивів 26.05.2016 р. було проведено I етап італійської пластики. На цьому етапі усунено дефект лобної ділянки клаптем на живильній ніжці з лівого передпліччя. Другий етап – відсікання живильної ніжки проведено 15.06.2016 р.

Протягом 2 років – безрецидивний перебіг.

У січні 2019 р. гістологічно верифіковано черговий рецидив захворювання. За даними МРТ від 07.05.2019 р. – інтракраніальна інвазія новоутворення м'яких тканин лівої лобної ділянки. З результатами обстеження пацієнтка звернулась до Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України». За рішенням консиліуму запропоновано проведення паліативного курсу дистанційної променевої терапії в СОД 34 Гр (з радіомодифікацією цисплатином). Лікування перенесла задовільно. На контрольній МРТ від 18.12.2019 р. – стан після комплексного лікування лівої лобної ділянки, МР-ознаки продовження росту.

При повторному обстеженні у березні 2021 р. – негативна рентгенологічна динаміка (рис. 3, 4) у вигляді структурних змін лобної кістки, патологічний параосальний компонент з ураженням оболонок та лобних часток (D < S) – ймовірно вторинного характеру; масивний перифокальний набряк речовини головного мозку з наявністю мас-ефекту та зміщенням серединних структур; структурні зміни С3 хребця – suspicio вторинного характеру.

За рішенням мультидисциплінарного консиліуму, спираючись на дані анамнезу, результати клініко-лабораторно-інструментальних методів дослідження, враховуючи прогресію захворювання в головний мозок, що ускладнилась набряком та дислокацією серединних структур – проведення спеціального лікування неможливе, оскільки існує висока ймовірність летального випадку.

split-course EBRT in 2 stages was performed, total radiation dose – 60 Gy. In the course of the treatment stabilization of the process was determined.

Recurrence-free period lasted for 2 years, during which the patient was diagnosed with radiation therapy complications (osteonecrosis of the left frontal bone, postirradiation necrosis of soft tissues), because of that she underwent 3 stages of surgical treatment in June 2011. At the first stage excision of soft scar tissues, necrotomy of the left frontal cortex, duroplasty were performed. At the second stage skin grafting of frontal area with rotational flap and autografting of parietal-temporal-occipital area with free skin graft were performed. At the third stage collecting material of broad fascia of the left thigh was performed. After surgical treatment no data according to Prolongacio morbi was found. On 06.08.2012 cranioplasty with titanium implant «Conmet» of the left frontal lobe was performed. In November 2012 another local recurrence of BCC was histologically verified, so cryodestruction was performed. There were no recurrences for the next 4 years. In February 2016 (histopathologic medical report No.2653-56 of 11.02.2016 – solid BCC) the presence of Prolongacio morbi in soft tissues of fronto-parietal area, which was surgically treatable (resection of recurrence, scar, contour plastic surgery under local anaesthesia), was determined. For the substitution of the formed defect in the irradiated area and repeated surgeries due to local recurrences on 26.05.2016 the first stage of Italian plastic surgery. At this stage the defect of the frontal lobe was removed with pedicled flap from the left forearm. At the second stage the pedicled flap was dissected on 15.06.2016.

There were no recurrences for the next 2 years.

In January 2019 another local recurrence of the disease was histologically verified. According to the MRI data on 07.05.2019 intracranial neoformation invasion of soft tissues of the left frontal lobe. With the examination results the patient turned to the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», by the decision of board of doctors performing palliative course of EBRT (with radiomodification with cisplatin) was suggested, total radiation dose – 34 Gy. The patient tolerated treatment well. On the follow-up MRI on 18.12.2019 the condition after complex treatment of the left frontal lobe was checked, magnetic resonance signs of growth continuation were detected.

During repeated examination in March 2021 negative radiological time course (Fig. 3, 4) in the form of structural changes of the frontal bone was determined, as well as pathological periosteal component with lesions (seemingly, secondary ones) of the membranes and frontal lobes (D < S); massive perifocal swelling of brain matter with the presence of mass effect and shift of medial structures were detected along with structural changes of the C3 vertebra – suspicio of secondary changes.

By the decision of multidisciplinary board of doctors, based on the anamnesis data, the results clinical laboratory instrumental examination methods, and taking into account the progression of the disease into the brain, which complicated by swelling and dislocation of medial structures, performing special treatment was considered to be impossible.

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

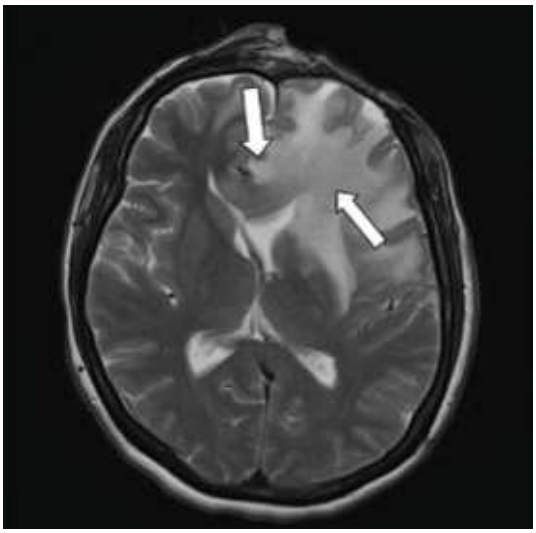


Рис. 3. МРТ пацієнтки Д. Аксіальний зріз Т2-зважене зображення. Масивний перифокальний набряк речовини головного мозку зі зміщенням серединних структур
Fig. 3. MRI of female patient D. Axial section T2-weighted image. Massive perifocal swelling of brain matter with a shift of the medial structures

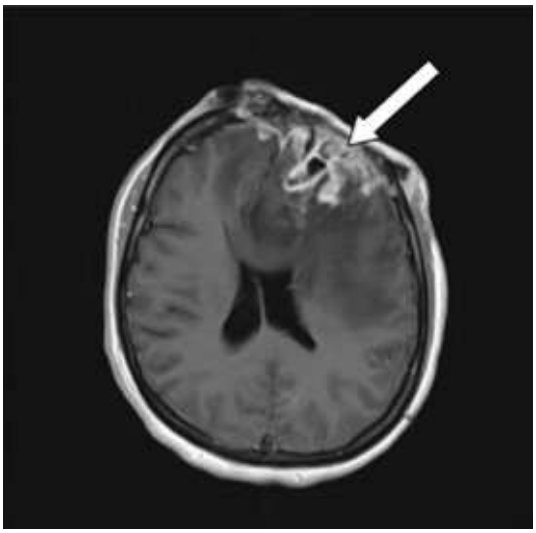


Рис. 4. МРТ пацієнтки Д. Аксіальний зріз постконтрастне Т1-зважене зображення з пригніченням сигналу від жиру. Інтракраніальна інвазія новоутворення м'яких тканин лівої лобної частки
Fig. 4. MRI of female patient D. Axial section post counterstain T1-weighted image with signal suppression from fat. Intracranial invasion of the neoformation of the soft tissues of the left frontal lobe

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Представлені клінічні спостереження ілюструють випадки агресивного метастатичного перебігу базально-клітинного раку шкіри, різних етапів лікування хворих з безперервно рецидивуючою агресивною БКК протягом тривалого часу – 14 та 29 років. Для обох випадків доведено метастазування БКК, виявлене його місцеве розповсюдження, описане використання різних методів лікування – хірургічного, променевого, кріодеструкції, хіміотерапевтичного. Показана складність ведення хворих, якщо вичерпані всі доступні методи. Наведено лікування ускладнень спеціальних методів терапії, багатокрокові відновлювально-пластичні оперативні втручання з використанням різних методів пластики. На сьогоднішній день перспективним напрямком лікування таких пацієнтів є застосування препаратів, що блокують сигнальний шлях Hedgehog (Вісмодегіб). Мутації, які активують цей сигнальний шлях (Hh), викликають ріст різноманітних видів раку, серед яких провідне місце займає базально-клітинна карцинома (90%) [6].

За результатами дослідження ERIVANCE BCC (березень 2012 р.) Управлінням з контролю за продуктами та ліками США (FDA) було схвалено перший лікарський засіб (Вісмодегіб) для лікування метастатичної, місцево-розповсюдженої, рецидивуючої форми БКК, яка не підлягає хірургічному та променевому лікуванню [9]. Показники ефективності та безпечності цього препарату були з'ясовані в процесі багатоцентрового дослідження II фази ERIVANCE BCC, в якому брали участь 104 пацієнти (33 – з метастатичною формою та 71 – з місцево-розповсюдженою). Медіана часу до розвитку відповіді при метастатичній формі БКК складала 14,8 міс., при місцево-розповсюдженій – 26,2 міс., термін спостереження – 39 міс. Частота об'єктивної відповіді при метастатичній формі – 48,5%, при місцево-розповсюдженій – 60,3%.

RESULTS AND DISCUSSION

The presented clinical observations illustrate the cases of aggressive metastatic course of basal cell skin cancer, different stages of treatment of patients with constantly recurring aggressive BCC for a long period of time – 14 and 29 years. For both cases the metastasis of BCC was confirmed, its local advancement was detected, the use of various treatment methods – surgery, radiation therapy, cryodestruction, chemotherapy was described. Difficulty of patients' management, when one runs out of all available methods, was shown. The treatment of the complications of special methods of therapy was presented, as well as multi-stage recovery plastic surgeries using various methods of this type of surgeries. Presently, the perspective direction in treating such patients is using preparations which block Hedgehog signal pathway (Vismodegib). Mutations which activate this signal pathway (Hh) cause growth of various types of cancer, among which the leading position is taken by basal cell carcinoma (90%) [6].

According to the results of ERIVANCE BCC study (March 2012) [9], the U.S. Food and Drug Administration approved the first medication (Vismodegib) for treating metastatic, locally advanced, recurrent forms of BCC which can't be treated with surgery or radiation therapy.

Success and safeness rates of this preparation were found out during the multi-center study at II phase of ERIVANCE BCC, in which 104 patients (33 with metastatic form and 71 with locally advanced one) took part. Median time to the response development in metastatic form of BCC amounted to 14.8 months, in locally advanced form – to 26.2 months, follow-up period – 39 months. Objective response rate in metastatic form was 48.5%, in locally advanced one – 60.3%. Median overall survival in patients with metastatic form of BCC equaled to 33.4 months, and in the group of locally advanced BCC it wasn't reached because more than 50% of the

Медіана загальної виживаності у хворих з метастатичною формою БКК складала 33,4 міс, а у групі з місцево-розповсюдженою БКК ще не досягнута, оскільки понад 50% хворих на момент зрізу даних живі (листопад 2012 р.).

Було також проведено багатоцентрове відкрите дослідження STEVIE, основна мета якого полягала в оцінці безпеки та ефективності вісмодегібу (2011–2014 рр.) [10]. У дослідженні брали участь 1227 пацієнтів, у яких морфологічно було верифіковано місцево-розповсюджену та метастатичну форми БКК. Пацієнти з локально поширеною БКК були визнані неоперабельними. На момент клінічного припинення дослідження (6 листопада 2013 р.) 499 пацієнтів (468 з локальною формою БКК та 31 з метастатичною) отримували вісмодегіб та спостерігалися протягом 12 місяців або довше (середня тривалість експозиції 36,4 тижні). Побічні явища спостерігалися у більшості пацієнтів (98%), серед найпоширеніших: м'язові спазми (64%), алопеція (62%), дисгевзія (54%), втрата ваги (33%), астенія (28%), зниження апетиту (25%) і агевзія (22%), діарея (17%), нудота (16%), втома (16%). За оцінками дослідників, загальну відповідь на проведене лікування мали 302 пацієнти з місцево-розповсюдженою БКК (n = 453) та 11 пацієнтів з метастатичною БКК (n = 29), що складає 67 та 38% відповідно.

Отже, ефективність та безпечність застосування блокаторів Hedgehog шляху (вісмодегіб) у пацієнтів з тяжкими формами перебігу БКК доведено в ході 2 повномасштабних досліджень (ERIVANCE BCC та STEVIE). Загальнонаціональна онкологічна мережа США (National Comprehensive Cancer Network) включила вісмодегіб у клінічні рекомендації з лікування первинного базально-клітинного раку шкіри високого ступеня ризику.

patients were alive at the moment of data slicing (November 2012).

Additionally, a multi-center, open-label study STEVIE [10] was performed, the main purpose of which was to assess safety and effectiveness of vismodegib (2011 – 2014). 1227 patients, in which locally advanced and metastatic forms of BCC had been morphologically verified, took part in the study. The patients with locally advanced BCC were determined to be inoperable. By the moment of clinical study termination (06.11.2013) 499 patients (468 with local form of BCC and 31 with metastatic) were receiving vismodegib and were being observed for 12 months or longer (average exposure time – 36.4 weeks). Side effects were observed in the majority of patients (98%), the most common ones were: muscle spasms (64%), alopecia (62%), dysgeusia (54%), weight loss (33%), asthenia (28%), poor appetite (25%) and ageusia (22%), diarrhea (17%), nausea (16%), fatigue (16%). According to the researchers, general response to the received treatment was in 302 patients with locally advanced BCC (n = 453), and 11 patients with metastatic BCC (n = 29), which equals 67% and 38% respectively.

All in all, the effectiveness and safety of blocking agents (vismodegib) of Hedgehog pathway in patients with severe forms of BCC course were proven during 2 full-scale studies (ERIVANCE BCC and STEVIE). The U.S. National Comprehensive Cancer Network added vismodegib into clinical recommendations on treating primary basal cell skin high risk cancer.

ВИСНОВКИ

Таким чином, лікування метастатичної та неоперабельної БКК – це складна задача, яка в переважній більшості випадків не досягає мети. У подальшому необхідно продовжити вивчення теми для покращення результатів лікування цієї групи пацієнтів.

CONCLUSIONS

To sum up, treating metastatic and inoperable forms of BCC is a difficult task, which is failed in the vast majority of cases. In the future it is necessary to continue studying this topic for improving the results of the treatment of this group of patients.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Devine C., Srinivasan B., Sayan A., Ilankovan V. Epidemiology of basal cell carcinoma: a 10-year comparative study. T*he British journal of oral & maxillofacial surgery.* 2018. Vol. 56(2). P. 101–106. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2017.11.018
2. Wei Z., Zhi H., Xiaoping S., Xian D., Jianglong F., Hongguang L. Global, regional and national incidence, mortality and disability-adjusted life-years of skin cancers and trend analysis from 1990 to 2019: An analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Cancer medicine.* 2021. Vol. 10(14). P. 4905–4922. DOI: https://doi.org/10.1002/cam4.4046
3. Уточнена інформація немеланомні ЗН шкіри. 2019. URL: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_22/PDF/koz.pdf
4. Bauer A., Haufe E., Heinrich L., Seidler A., Schulze H. J. et al. Basal cell carcinoma risk and solar UV exposure in occupationally relevant anatomic sites: do histological subtype, tumor localization and Fitzpatrick phototype play a role? A population-based case-control study. *Journal of occupational medicine and toxicology.* 2020. Vol. 15. 28 p. DOI: https://doi.org/10.1186/s12995-020-00279-8
5. Kim D.P., Kus K.J.B., Ruiz E. Basal Cell Carcinoma Review. *Hematology/oncology clinics of North America.* 2019. Vol. 33(1). P. 13–24. DOI: https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.09.004
6. Atwood S.X., Chang A.L.S., Oro A.E. Hedgehog pathway inhibition and the race against tumor evolution. *The Journal of cell biology*. 2012. Vol. 199(2). P.193–197. DOI: https://doi.org/10.1083/jcb.201207140

REFERENCES

1. Devine C, Srinivasan B, Sayan A, Ilankovan V. Epidemiology of basal cell carcinoma: a 10-year comparative study. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 2018;56(2):101–6. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2017.11.018
2. Wei Z, Zhi H, Xiaoping S, Xian D, Jianglong F, Hongguang L. Global, regional and national incidence, mortality and disability-adjusted life-years of skin cancers and trend analysis from 1990 to 2019: An analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Cancer medicine*. 2021;10(14):4905–22. (In English). DOI: https://doi.org/10.1002/cam4.4046
3. Detailed information on non-melanoma skin lesions. 2019. (In Ukrainian). URL: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_22/PDF/koz.pdf
4. Bauer A, Haufe E, Heinrich L, Seidler A, Schulze HJ et al. Basal cell carcinoma risk and solar UV exposure in occupationally relevant anatomic sites: do histological subtype, tumor localization and Fitzpatrick phototype play a role? A population-based case-control study. *Journal of occupational medicine and toxicology.* 2020;15:28. (In English). DOI: https://doi.org/10.1186/s12995-020-00279-8
5. Kim DP, Kus KJB, Ruiz E. Basal Cell Carcinoma Review. *Hematology/oncology clinics of North America.* 2019;33(1):13–24. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.09.004
6. Atwood SX, Chang ALS, Oro AE. Hedgehog pathway inhibition and the race against tumor evolution. *The Journal of cell biology.* 2012;199(2):193–7. (In English). DOI: https://doi.org/10.1083/jcb.201207140

7. McDaniel B., Badri T., Steele R. Basal Cell Carcinoma. *Bookshelf ID: NBK482439 Free Books & Documents. Treasure Island* (FL): StatPearls Publishing. 2022.
8. Migden M.R., Chang A.L.S., Dirix L., Stratigos A.J., Lear J.T. Emerging trends in the treatment of advanced basal cell carcinoma. *Cancer treatment reviews.* 2018. Vol. 64. P. 1–10. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.12.009
9. Sekulic A., Migden M., Oro A.E., Dirix L. et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (aBCC): 24-month update of the pivotal ERIVANCE BCC study. Presented at the 10th International Meeting of the Society for Melanoma Research. 2013.
10. Grob J.J., Kunstfeld R., Dreno B., Jouary T., Mortier L., Basset-Seguin N. et al. Vismodegib, a Hedgehog Pathway Inhibitor, in Advanced Basal Cell Carcinoma: STEVIE Study Interim Analysis in 300 Patients. *In: Presented at the 10th International Meeting of the Society for Melanoma Research.* 2013. DOI: https://doi.org/10.1002/cam4.4046

7. McDaniel B, Badri T, Steele R. Basal Cell Carcinoma. *Bookshelf ID: NBK482439 Free Books & Documents. Treasure Island* (FL): StatPearls Publishing. 2022. (In English).
8. Migden MR, Chang ALS, Dirix L, Stratigos AJ, Lear JT. Emerging trends in the treatment of advanced basal cell carcinoma. *Cancer treatment reviews.* 2018;64:1–10. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.12.009
9. Sekulic A, Migden M, Oro AE, Dirix L et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (aBCC): 24-month update of the pivotal ERIVANCE BCC study. Presented at the 10th International Meeting of the Society for Melanoma Research. 2013. (In English).
10. Grob JJ, Kunstfeld R, Dreno B, Jouary T, Mortier L, Basset-Seguin N et al. Vismodegib, a Hedgehog Pathway Inhibitor, in Advanced Basal Cell Carcinoma: STEVIE Study Interim Analysis in 300 Patients. *In: Presented at the 10th International Meeting of the Society for Melanoma Research.* 2013. (In English). DOI: https://doi.org/10.1002/cam4.4046

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

У подальшому необхідно оцінити ефективність застосування вісмодегібу при неоперабельній та метастатичній БКК як у складі комбінованої, так і самостійної терапії.

In future it is necessary to assess the effectiveness of the use of vismodegib in inoperable and metastatic BCC as a part of both combined therapy and separate therapy.

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.

Financed by the State Budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Кулініч Галина Василівна – ккандидат медичних наук, завідувачка відділення променевої патології та паліативної медицини, старший науковий співробітник 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; 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: kulinich.galina@gmail.com
моб.: +38 (067) 799-08-36
Внесок автора: *написання клінічної частини, редагування тексту, загальне керування проєктом.*

Прохорова Ельвіра Борисівна – молодший науковий співробітник групи променевої патології та паліативної медицини 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: elvira.orlovskaya@ukr.net
моб.: +38 (095)-737-92-13
Внесок автора: *збір та обробка даних літератури, курація пацієнтки, написання літературної частини.*

Москаленко Марина Володимирівна – лікар-радіолог відділення променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Пушкінська, буд. 82, Харків, Україна, 61024;
e-mail: moskalenkomarina67@gmail.com
моб.: +38(093) 015-12-70
Внесок автора: *збір та обробка літератури, написання літературної частини, курація пацієнтки.*

Kulinich Halyna Vasylivna – Candidate of Medical Sciences, Head of Radiation Pathology and Palliative Care Department, Senior Researcher 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; Associate Professor of Radiology and Radiation Medicine Department of Kharkiv National Medical University of Ministry of Health of Ukraine; 4, Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: kulinich.galina@gmail.com
tel.: +38 (067) 799-08-36.
Author's contribution: *writing clinical part and editing the text of the article, general management of the study.*

Prokhorova Elvira Borysivna – Junior Research Fellow of the Group 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», 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: elvira.orlovskaya@ukr.net
tel.: +3(095)-737-92-13
Author's contribution: *collection and processing of literature data, management of the female patient, writing literature part of the article.*

Moskalenko Maryna Volodymyrivna – Radiologist of Radiation Pathology and Palliative Care Department 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: moskalenkomarina67@gmail.com
tel.: +38 (093) 015-12-70
Author's contribution: *collection and processing of literature data, writing literature part of the article, management of the female patient.*

Насонова Алла Миколаївна – кандидат медичних наук, завідувачка відділення клінічної онкології і гематології 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: nasonaln@gmail.com

моб.: +38 (067) 578-21-47

Внесок автора: *участь в обстеженні, лікуванні пацієнтки, обробка даних літератури.*

Данилюк Світлана Володимиріна – кандидат медичних наук, виконуюча обов'язки завідувачки лабораторії патоморфології 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: danyliuksvit@gmail.com

моб.: +38 (068) 319-72-61

Внесок автора: *збір та обробка літератури, написання літературної частини, ілюстрація та опис мікропрепаратів.*

Nasonova Alla Mykolaivna – Candidate of Medical Sciences, Head of Clinical Oncology and Hematology Department 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: nasonaln@gmail.com

tel.: +38 (067) 578-21-47

Author's contribution: *participation in examination and treatment of the patient, processing of literature data.*

Danyliuk Svitlana Volodymyrivna – Candidate of Medical Sciences, Acting Head of Pathomorphology Laboratory 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: danyliuksvit@gmail.com

tel.: +38 (068) 319-72-61

Author's contribution: *collection and processing of literature data, writing literature part of the article, illustration and description of micropreparations.*

Рукопис надійшов *Manuscript was received* 13.04.2021	Отримано після рецензування *Received after review* 01.06.2022	Прийнято до друку *Accepted for printing* 15.06.2022	Опубліковано *Published* 30.06.2022

Щоквартальне науково-практичне видання

УКРАЇНСЬКИЙ РАДІОЛОГІЧНИЙ ТА ОНКОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

Відповідальний за випуск *Ф.В. Гладких*
Редактор випуску *Т.Г. Золотарьова*
Літературні редактори *Т.І. Кобзар*
Н.М. Волошина
М.Р. Спузяк
Технічний редактор та комп'ютерна верстка
Л.Ю. Свєтайло

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. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024
тел.: +38 (057) 725-50-74,
e-mail: imr_omo@ukr.net
http://ukroj.com/

Формат 60×84 1/8. Ум. друк. арк. 18,13.
Наклад 100 пр. Зам. №

Віддруковано у типографії
ТОВ «Золоті сторінки»
вул. Маршала Бажанова, 28, м. Харків, Україна, 61002
тел./факс: +38 (057) 701-0-701
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру видавців, виготовлювачів
і розповсюджувачів видавничої продукції
ДК № 7185 від 11.11.2020 р.

Research and practice edition

UKRAINIAN JOURNAL OF RADIOLOGY AND ONCOLOGY

Responsible for edition *F.V. Hladkykh*
Issue Editor *T.G. Zolotarova*
Literary Editors *T.I. Kobzar*
N.M. Voloshyna
M.R. Spuzyak
Technical Editor & Desktop publishing
L. Yu. Svietailo

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, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024
тел.: +38 (057) 725-50-74,
e-mail: imr_omo@ukr.net
http://ukroj.com/

mat 60×84 1/8. Conventional printed sheets 18,13.
An edition of one hundred copies. Order №

Printed by Zoloti Storinky LLC

28, Marshala Bazhanova Str., Kharkiv, Ukraine, 61002
ph/fax: +38 (057) 701-0-701
Certificate of registration
in the State Register of publishers,
manufacturers and distributors of printed products
ДК No 7185, 11/11/2020.