ТОМ XXIX
1 | 2021

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 № 2 від 23.02.2021 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

Науково-практичне видання

УРОЖ
Український Радіологічний та Онкологічний Журнал

ukroj.com

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

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

Журнал включений до реєстру наукових видань України
(категорія В – не фахове)

Індексується в наукометричних базах,
каталогах і бібліотеках

OUCI Open Ukrainian Citation Index · DOAJ Directory of Open Access Journals · Crossref · WorldCat · Scopus · ROAD · BASE · Index Copernicus International · CiteFactor · Embase · National Library of Ukraine Vernadsky · Journals Directory · Root Indexing · International Nuclear Information System IAEA INIS · EuroPub · Academic Resource Index ResearchBib · Google Scholar · Directory of Research Journals Indexing DRJI

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

ICMJE International Committee of Medical Journal Editors

creative commons

Контент доступний за ліцензією
Creative Commons «Attribution» 4.0

Research and practice edition

UJRO 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.

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

The Journal has been listed in the scientific editions of Ukraine (Category B – non-professions)

Indexed in scientometrical databases, catalogs, and libraries

OUCI Open Ukrainian Citation Index
DOAJ DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS
Crossref
WorldCat
Scopus
ROAD DIRECTORY OF OPEN ACCESS SCHOLARLY RESOURCES
BASE Bielefeld Academic Search Engine
INDEX COPERNICUS INTERNATIONAL
CiteFactor Academic Scientific Journals
Embase
National Library of Ukraine Vernadsky
JOURNALS DIRECTORY
ROOT INDEXING
International Nuclear Information System IAEA INIS
EuroPub
Academic Resource Index ResearchBib
Google scholar
DRJI Directory of Research Journals Indexing

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 XXIX

1 | 2021

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 2, 23/02/2021)

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 Street,
Kharkiv, 61024 Ukraine
ph/fax: +38 (057) 725-50-74
e-mail: imr_omo@ukr.net

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ
EDITORIAL BOARD

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Красносельський Микола Віллєнович – доктор медичних наук, професор, директор Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. 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)

ЗАСТУПНИКИ ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Віннiков Володимир Анатолійович – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, заступник директора з наукової роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Кулініч Галина Василівна – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник групи променевої патології і паліативної медицини Відділу радіології, завідувачка відділення променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР РЕДАКЦІЙНОЇ КОЛЕГІЇ

Гладких Федір Володимирович – молодший науковий співробітник групи променевої патології та паліативної медицини Відділу радіології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

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 – член-кореспондент Національної академії медичних наук

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 EDITORS

Vinnikov Volodymyr Anatoliiovych – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Deputy Director for Research of State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kharkiv, Ukraine)

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" (Kharkiv, Ukraine)

SECRETARY OF THE EDITORIAL BOARD

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – 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)

Abdullaiev Rizvan Yahubovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Ultrasound Diagnosis Department of Kharkiv Medical Academy of Post-graduate 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 – Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences

України, доктор медичних наук, професор, директор Державної установи «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

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

Матилевич Ольга Павлівна – доктор медичних наук, головний науковий співробітник відділення онкогінекології Державної установи «Республіканський науково-практичний центр онкології та медичної радіології ім. М. М. Олександрова» (м. Мінськ, Білорусь)

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

of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of "V. T. Zaycev Institute of General and Emergency Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kharkiv, Ukraine)

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

Voronzhev Ihor Oleksandrovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of 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 Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kharkiv, Ukraine)

Matylevych Olha Pavlivna – Doctor of Medical Sciences, Leading Research Scientist of Gynecologic Oncology Department of State Institution "N. N. Alexandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology" (Minsk, Belarus)

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)

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)

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 ім. 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 ім. 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 ім. 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 ім. 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 ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

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

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)

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" (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)

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 ім. 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)

Чернявський Ігор Юрійович – кандидат технічних наук, професор кафедри радіаційного, хімічного, біологічного захисту Військового інституту танкових військ Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут» Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

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, завідувач кафедри ядерної медицини, радіаційної онкології та радіаційної безпеки Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (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 Department 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)

Cherniavskyi Ihor Yuriiovych – Candidate of Technical Sciences, Professor of Radiation, Chemical and Biological Protection of Military Institute of Tank Troops of the National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute" Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

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

Shcherbina Oleh Volodymyrovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Nuclear Medicine, Radiation Oncology and Radiation Safety Department of Shupyk National Healthcare University 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)

Бебешко Володимир Григорович – член-кореспондент Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор, генеральний директор Державної установи «Науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України» (м. Київ, Україна)

Важенін Андрій Володимирович – академік Російської академії наук, професор, доктор медичних наук, головний лікар Челябінського окружного

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)

Bebeshko Volodymyr Hryhorovych – Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director General of State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kyiv, Ukraine)

Vazhenin Andrii Volodymyrovych – Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Medical Sciences, Chief of Medicine of Chelyabinsk

клінічного диспансеру (м. Челябінськ, Російська Федерація)

Давидов Михайло Іванович – академік Російської академії наук, доктор медичних наук, професор, директор Федеральної Державної Бюджетної установи «Російський онкологічний науковий центр ім. М. М. Блохіна» Міністерства охорони здоров'я Російської Федерації (м. Москва, Російська Федерація)

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 Донецького національного медичного університету (м. Київ, Україна)

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

Капрін Андрій Дмитрович – академік Російської академії наук, доктор медичних наук, професор, генеральний директор Федеральної Державної Бюджетної Установи «Національний медичний дослідний центр радіології» Міністерства охорони здоров'я Російської Федерації (м. Москва, Російська Федерація)

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 ім. 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 ім. Р. Є. Кавецького, керівник Центру колективного користування приладами «Молекулярна онкологія та біотехнологія» Національної академії наук України (м. Київ, Україна)

Чойнзонов Євген Лхамациренович – академік Російської академії наук, доктор медичних наук, професор, директор Науково-дослідного інституту онкології Томського національного дослідного медичного центру Російської академії наук (м. Томськ, Російська Федерація)

Regional Clinical Dispensary (Chelyabinsk, Russian Federation)

Davydov Mykhailo Ivanovych – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Federal State Institution "N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center" of Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation)

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 of Donetsk National Medical University (Kyiv, Ukraine)

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

Kaprin Andrii Dmytrovych – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director General of Federal State Institution "National Medical Research Radiological Centre" of Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation)

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 Medical Sciences of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

Choinzonov Yevhen Lkhamatsyrenovych – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Oncology Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation)

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Чурилін Р. Ю., Вороньжев І. О., Коломійченко Ю. А., Ковальова О. О., Сирота В. В.
Диференційна рентгенодіагностика псевдотуберкульозного варіанта абсцесу легень з порожнинами туберкульозної етіології — **9**

Мужичук О. В., Бездітко Н. В.
Фармакоекономічний аналіз застосування пертузумабу в терапії метастатичного HER2-позитивного раку молочної залози в Україні — **21**

Столярова О. Ю., Палій М. І., Думанський Ю. В., Синяченко О. В., Єрмолаєва М. В.
Чинники, що визначають ефективність променевої терапії раку передміхурової залози — **32**

Поліон М. В., Гладких Н. О., Залюбовська О. І., Гриценко П. О.
Значущість змін загальноклінічного аналізу крові та тиреоїдного статусу у пацієнтів із вузловими утвореннями щитоподібної залози — **45**

Чиж М. О., Манченко А. О., Трофімова А. В., Бєлочкіна І. В.
Допплерографічне дослідження аорти після терапевтичної гіпотермії та введення МСК при експериментальному інфаркті міокарда — **58**

Пархоменко К. Ю., Вовк В. А.
Роль комп'ютерної томографії в оптимізації хірургічного лікування вентральних гриж — **70**

Шармазанова О. П., Сафонова І. М., Мітякова Ю. С.
Можливості застосування соноеластографії при лейоміомі й аденоміозі — **78**

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Вінніков В. А., Рубльова Т. В.
Предиктори променевих ускладнень у радіаційній онкології на основі тестів на виживаність клітин після *ex vivo* опромінення: огляд літератури — **89**

Сорочан П. П., Громакова І. А., Прохач Н. Е., Пономарьов І. М., Громакова І. С.,
Періопераційне застосування β-блокаторів у онкологічних хворих — **119**

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

Балака С. М., Гречіхін Г. В., Ольховський Д. В., Вєрємєй Д. А.
Перший досвід застосування радіочастотної абляції метастазу раку грудної залози у хребець із подальшою вертебропластикою. Випадок із практики — **133**

БЕЗПЕРЕРВНА МЕДИЧНА ОСВІТА ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Солодянникова О. І., Кметюк Я. В., Даниленко В. В., Сукач Г. Г.
Радіонуклідний моніторинг таргетної терапії йодонегативного диференційованого раку щитоподібної залози — **141**

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

Churylin R. Yu., Voronzhev I. O., Kolomiichenko Yu. A., Kovalova O. O., Syrota V. V.
Differential X-ray diagnosis of pseudotuberculous scenario of pulmonary abscess with tuberculous cavities — **9**

Muzhychuk O. V., Bezdetko N. V.
Pharmacoeconomic analysis of pertuzumab in treatment of HER2-positive breast cancer in Ukraine — **21**

Stolyarova O. Y., Paliy M. I., Dumansky Y. V., Synyachenko O. V., Yermolayeva M. V.
Factors determining the efficacy of radiotherapy for prostate cancer — **32**

Polion M. V., Hladkykh N. O., Zalyubovska O. I., Hrytsenko P. O.
Significance of changes in general clinical analysis of blood and thyroid status in people with neoplasm of the thyroid gland — **45**

Chyzh M. O., Manchenko A. O., Trofimova A. V., Belochkina I. V.
Doppler examination of aorta after therapeutic hypothermia and administering MSCs in experimental myocardial infarction — **58**

Parkhomenko K. Yu., Vovk V. A.
The role of computed tomography in optimizing the surgical treatment of ventral hernias — **70**

Sharmazanova O. P., Safonova I. N., Mityakova Y. S.
Applicability of sonoelastography in leiomyoma and adenomyosis — **78**

LITERATURE REVIEW

Vinnikov V. A., Rubleva T. V.
Predictors of radiation-induced complications in radiation oncology based on cell survival tests after *ex vivo* exposure: literature review — **89**

Sorochan P. P., Hromakova I. A., Prokhach N. E., Ponomarov I. M, Hromakova I. S.
Perioperative use of β-blockers in oncological patients — **119**

A CASE FROM PRACTICE

Balaka S. M., Hrechikhin H. V., Olkhovskyi D. V., Vieriemiei D. A.
First experience of radiofrequency ablation of breast cancer metastases in the vertebra followed by vertebroplasty. A case from practice — **133**

CONTINUING MEDICAL EDUCATION AND HEALTH CARE ORGANIZATION

Solodiannykova O. I., Kmetyuk Ya. V., Danylenko V. V., Sukach H. H.
Radionuclide monitoring of targeted therapy of iodine-negative differentiated thyroid cancer — **141**

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.9-20
УДК: 616.24-002.3-079.4:616.24-002.5]-073.7

Диференційна рентгенодіагностика псевдотуберкульозного варіанта абсцесу легень з порожнинами туберкульозної етіології

Чурилін Р. Ю.[1], ORCID: 0000-0002-5240-2541, e-mail: ruslanrentgen@gmail.com
Вороньжев І. О.[1], ORCID: 0000-0002-3232-5120, e-mail: igor.voronzhev@gmail.com
Коломійченко Ю. А.[1], ORCID: 0000-0002-3723-0921, e-mail: kolomiychenko@gmail.com
Ковальова О. О.[2], ORCID: 0000-0003-0346-396X, e-mail: aleksa17ko@gmail.com
Сирота В. В.[1], ORCID: 0000-0003-4830-3783, e-mail: sirotavlad@ukr.net
[1] *Харківська медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна*
[2] *Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня № 13» Харківської міської ради, Харків, Україна*

Differential X-ray diagnosis of pseudotuberculous scenario of pulmonary abscess with tuberculous cavities

Churylin R. Yu.[1], ORCID: 0000-0002-5240-2541, e-mail: ruslanrentgen@gmail.com
Voronzhev I. O.[1], ORCID: 0000-0002-3232-5120, e-mail: igor.voronzhev@gmail.com
Kolomiichenko Yu. A.[1], ORCID: 0000-0002-3723-0921, e-mail: kolomiychenko@gmail.com
Kovalova O. O.[2], ORCID: ORCID: 0000-0003-0346-396X, e-mail: aleksa17ko@gmail.com
Syrota V. V.[1], ORCID: 0000-0003-4830-3783, e-mail: sirotavlad@ukr.net
[1] *Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine*
[2] *Municipal non-commercial enterprise «City Clinical Hospital No 13», Kharkiv City Council, Kharkiv, Ukraine*

Ключові слова:
рентгенодіагностика, абсцес легені, псевдотуберкульозний варіант, туберкульозна каверна.

Для цитування:
Чурилін Р. Ю., Вороньжев І. О., Коломійченко Ю. А., Ковальова О. О., Сирота В. В. Диференційна рентгенодіагностика псевдотуберкульозного варіанта абсцесу легень з порожнинами туберкульозної етіології. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021. Т. XXIX. № 1. С. 9–20. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.9-20

Для кореспонденції:
Чурилін Руслан Юрійович
Харківська медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України, кафедра рентгенології та дитячої рентгенології; вул. Амосова, буд. 58, м. Харків, Україна, 61176;
e-mail: ruslanrentgen@gmail.com

© *Чурилін Р. Ю., Вороньжев І. О., Коломійченко Ю. А., Ковальова О. О., Сирота В. В., 2021*

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Останні десятиріччя в Україні характеризуються значним збільшенням кількості хворих на туберкульоз, часто з формуванням порожнин розпаду. Променева діагностика порожнистих утворень легень є однією з актуальних проблем сучасної пульмонології і торакальної хірургії. Абсцеси легень нагадують інші захворювання з наявністю деструкції і порожнин, що диктує необхідність проведення диференційної діагностики з туберкульозу.

Мета роботи – виділення окремих варіантів рентгенологічної картини абсцесу легень і визначення можливостей диференційної діагностики псевдотуберкульозного варіанта з порожнинами туберкульозної етіології.

Матеріали та методи. Проведено аналіз результатів рентгенологічного дослідження органів грудної клітки 252 хворих на абсцес легень віком 18–78 років. Використовувалися рентгенографія в 2 проекціях, лінійна і комп'ютерна томографія (56 хворих). Усім хворим проводилося динамічне дослідження.

Результати та їх обговорення. Практично в більшості випадків абсцесу легень виникає необхідність проведення диференційної діагностики з низкою нозологічних форм. У результаті вивчення отриманих даних запропонована класифікація рентгенологічних варіантів абсцесів легень. Виділені типовий та атипові варіанти рентгенологічної картини гострого абсцесу легень, серед яких пухлиноподібний, кістоподібний, псевдотуберкульозний – 38 хворих (15 %) і легеневоплевральний. Наведено особливості рентгенологічної картини псевдотуберкульозного варіанта, а також відмінності і ознаки, що дозволяють установлювати правильний діагноз.

Висновки. Променеве дослідження залишається провідним у діагностиці гнійно-деструктивних захворювань. Знання виділених варіантів, і особливо псевдотуберкульозного, дозволить значно поліпшити діагностику і диференційну діагностику абсцесів легень.

Keywords:
X-ray diagnosis, pulmonary abscess, pseudotuberculous scenario, tuberculous cavern.

For citation:
Churylin RYu, Voronzhev IO, Kolomiichenko YuA, Kovalova OO, Syrota VV. Differential X-ray diagnosis of pseudotuberculous scenario of pulmonary abscess with tuberculous cavities. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2021;29(1):9–20. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.9-20

For correspondence:
Churylin Ruslan Yuriiovych
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Radiology and Pediatric Radiology;
58, Amosova Str., Kharkiv, Ukraine, 61176;
e-mail: ruslanrentgen@gmail.com

© *Churylin R. Yu., Voronzhev I. O., Kolomiichenko Yu. A., Kovalova O. O., Syrota V. V., 2021*

ABSTRACT

Background. Recent decades in Ukraine have been characterized by a significant increase in the number of tuberculosis patients, often with forming cavities of destruction. X-ray diagnosis of lung cavitary lesions is one of the current issues of modern pulmonology and thoracic surgery. Pulmonary abscesses resemble other diseases with destruction and cavities substantiating the need for differential diagnosis with tuberculosis.

Purpose – specifying particular scenarios of X-ray presentation of lung abscess and determining the capability of differential diagnosis of pseudotuberculosis with cavities of tuberculosis etiology.

Materials and methods. The paper deals with the analysis of X-ray examination of thoracic viscera provided for 252 patients with lung abscess, aged 18 and up to 78. X-ray radiography in two projections, linear and computed tomography (56 patients involved) were performed. All patients underwent a study over time.

Results. Almost in most lung abscess cases, there is a need for differential diagnosis with a range of medical entities. The obtained data have made it possible to suggest a classification of X-ray scenarios of lung abscess. The scenarios of X-ray presentation of acute pulmonary abscess are typical and atypical, among those: cystoid, pseudotuberculous, affected 38 patients (15 %), and pulmonary-pleural. The peculiarities of X-ray presentation of pseudotuberculous scenario along with the differences and signs allowing to make an accurate diagnosis have been specified.

Conclusions. X-ray study remains an essential in diagnosing purulent-destructive diseases. Being familiar with the scenarios mentioned above and pseudotuberculous one, in particular, will make it possible to significantly improve diagnosis as well as differential diagnosis of pulmonary abscess.

Рукопис надійшов	Отримано після рецензування	Прийнято до друку
Manuscript was received	*Received after review*	*Accepted for printing*
30.11.2020	12.01.2021	02.02.2021

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи Харківської медичної академії післядипломної освіти «Променева діагностика захворювань легень та плеври у дорослих і дітей» (номер державної реєстрації: 0114U000520, прикладна, термін виконання: 01.2014–12.2019 рр., керівник – доктор медичних наук, завідувач кафедри рентгенології та дитячої рентгенології, професор Вороньжев І. О.).

Connection with scientific programs, plans and topics

The paper is a fragment of the planned research project of Kharkiv Medical Academy of Post-graduate Education which is "Radiation diagnosis of pulmonary and pleural diseases in adults and children" (state registration No: 0114U000520, applied, period for performance: 01.2014–12.2019, led by Doctor of Medical Science, Head of Radiology and Pediatric Radiology Department of KhMAPE, Professor Voronzhev I. O.).

ВСТУП

Диференційна рентгенологічна діагностика абсцесів легень при типових клінічних і рентгенологічних проявах, як правило, дозволяє у більшості клінічних випадків установити правильний діагноз. Однак процеси в легенях із формуванням порожнин в окремих хворих можуть бути такими, що за рентгенологічною картиною нагадують інші захворювання легень з наявністю деструкції і диктують необхідність проведення диференційної діагностики, зокрема з туберкульозу, нерідко з використанням комп'ютерної томографії (КТ). До того ж останні десятиріччя в Україні характеризуються значним збільшенням кількості хворих на туберкульоз, ростом тяжких форм, нерідко з формуванням порожнин розпаду. Про актуальність цієї проблеми свідчить те, що точність установлення

INTRODUCTION

Differential X-ray diagnosis of pulmonary abscesses in typical clinical and radiological manifestations, as a rule, allows to make an accurate diagnosis in most clinical cases. However, the processes in the lungs, characterized by forming cavities in some patients, may be the ones which, according to X-ray presentation, are like other pulmonary diseases with destruction, and so they require differential diagnosis, especially when we deal with tuberculosis, frequently applying computed tomography (CT). In addition, the last decades in Ukraine are marked by a significantly increased number of patients with tuberculosis, prevailing severe forms, often with forming cavities of destruction. The relevance of this issue is evidenced by the fact that accuracy of TB diagnosing reaches only 60 %. Besides, it is also of special

правильного діагнозу при туберкульозі доходить лише до 60 %. Ця проблема є досить актуальною ще й тому, що в останні десятиріччя кількість гнійно-деструктивних захворювань легень значно зросла [1–5].

Розвиток гострих абсцесів легень відзначався в 90-х роках минулого століття – у 5,4 % хворих на пневмонію [6]. За даними Пульмонологічного центру м. Харкова, відсоток хворих на абсцеси легень за останні десять років зріс від 1,1 до 1,8 %. Діагноз абсцесу до формування порожнини в легенях установлюється взагалі тільки у 14,5 % обстежених [7–9]. У доступній літературі є посилання на необхідність проведення диференційної діагностики абсцесу легень з окремими захворюваннями, однак єдиного цілісного угрупування варіантів перебігу абсцесів легень досі не пропонувалося, і запропонована нами класифікація є оригінальною розробкою.

Мета роботи – виділення окремих варіантів рентгенологічної картини абсцесу легень і визначення можливостей диференційної діагностики псевдотуберкульозного варіанта з порожнинами туберкульозної етіології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами проведено детальний аналіз рентгенограм органів грудної клітки (ОГК) 252 хворих із діагнозом абсцесу легень віком від 18 до 78 років. При дослідженні у 38 (15 %) хворих установлена наявність атипового псевдотуберкульозного варіанта (вік пацієнтів 19–72 роки). У цій групі переважали хворі чоловічої статі – 33 хворих (86,8 %), жінок було лише 5 (13,2 %). За віком хворі розподілились таким чином: від 19 до 45 років – 16 хворих (42,1 %), 45 років і старше – 22 хворих (57,9 %). Усім хворим із псевдотуберкульозним варіантом виконувались рентгенографія ОГК у прямій і додаткових проекціях та лінійна томографія, 18 хворим цієї групи виконана КТ. Як група порівняння використані результати рентгенологічного дослідження 29 хворих на порожнинні форми туберкульозу віком від 20 до 62 років, 20 з них зроблена КТ.

Комп'ютерна томографія ОГК виконувалася на комп'ютерних томографах Somatom Emotion фірми Siemens і Asteion фірми Toshiba з матрицею зображення 512 × 512 елементів.

Рентгенологічні дослідження проводились у Комунальному некомерційному підприємстві «Міська клінічна лікарня № 13» Харківської міської ради (Пульмонологічний центр м. Харкова) на рентгенівському апараті РДК-50У при фокусній відстані 100 см, напругою 52–76 кВ (залежно від віку та маси тіла хворих), силі струму 100 мА, витримці 0,08–0,20 с.

Діагноз підтверджувався клініко-лабораторним обстеженням та динамічним спостереженням за хворими. Термін динамічного спостереження залежав від гостроти перебігу і коливався в межах від 1–3 тижнів до 3–6 місяців. Троє хворих прооперовані.

interest, since in recent decades the number of purulent-destructive lung diseases has increased substantially [1–5].

The development of acute pulmonary abscesses was observed in the 90s of the last century, i. e. in 5.4 % of patients with pneumonia [6]. According to Kharkiv Pulmonology Center, the percentage of patients with pulmonary abscesses has increased from 1.1 % to 1.8 % over the past ten years. The diagnosis of abscess before forming a cavity in the lungs is generally made only in 14.5 % of subjects [7–9]. There are references regarding the need for differential diagnosis of pulmonary abscess with particular diseases in the available literature, however no unified holistic grouping of scenarios of pulmonary abscesses has been suggested yet, so the classification presented in this study is an original research and development product.

Purpose – specifying particular scenarios of X-ray presentation of lung abscess and determining the capability of differential diagnosis of pseudotuberculosis with cavities of tuberculosis etiology.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

The paper deals with a detailed analysis of X-ray examination of thoracic viscera provided for 252 patients with pulmonary abscess, aged 18 and up to 78. Among the patients under study, 38 (15 %) patients were diagnosed with atypical pseudotuberculous scenario (age of patients: 19–72). This group was dominated by male patients: 33 patients (86.8 %), while the females were represented only by 5 (13.2 %) patients. In terms of the age, the patients were divided as follows: 16 patients (42.1 %) aged 19 to 45, 22 patients (57.9 %) aged 45 and older. All patients with pseudotuberculous scenario underwent X-ray radiography of the thoracic viscera in frontal and additional projections and linear tomography; for 18 patients of the group CT was performed. As a comparison group, the X-ray findings of 29 patients with cavitary TB forms aged from 20 to 62 were used; twenty patients out those underwent CT.

Computed tomography of the thorax was carried out by means of Somatom Emotion CT scanners produced by Siemens and Asteion by Toshiba with an image matrix of 512 × 512 elements.

X-ray examinations were performed at Municipal Non-Profit Enterprise City Clinical Hospital No 13 of Kharkiv City Council (Kharkiv Pulmonology Center) on РДК-50У X-ray machine at a focal length of 100 cm, voltage of 52–76 kW (depending on age and body weight of patients), current strength of 100 mA, time-exposure of 0.08–0.20s.

The diagnosis was confirmed by clinical and laboratory examination and monitoring the patients over time. The period of over-time check-up depended on the severity of the course and ranged from 1–3 weeks to 3–6 months. Three patients were operated on.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз результатів власних досліджень та даних літератури дозволив нам виділити такі клініко-рентгенологічні варіанти перебігу абсцесів легень і запропонувати їх класифікацію:

I. Типовий варіант.

II. Атипові варіанти:
а) пухлиноподібний;
б) кістоподібний;
в) псевдотуберкульозний;
г) легенево-плевральний.

Дані дослідження хворих з абсцесами легень підтвердили необхідність проведення диференційної рентгенологічної діагностики у 38 (15 %) обстежених з псевдотуберкульозним варіантом перебігу хвороби. У групі обстежених гострий абсцес було діагностовано у 34 хворих (89,5 %), хронічний – у 4 хворих (10,5 %). У хворих зі псевдотуберкульозним варіантом абсцесів легень порожнини деструкції локалізувалися у правій легені – у 22 (57,9 %), у 14 (36,8 %) – у лівій, у 2 хворих (5,3 %) – в обох легенях.

Проведення диференційної рентгенологічної діагностики гострого абсцесу легень із туберкульозним процесом було необхідним у таких клінічних випадках за наявності:

– локалізації змін у верхніх частках легень та верхівковому сегменті нижньої частки;

– рентгенологічних змін, які нагадували інфільтративний туберкульоз (лобіт, сегментит) із розпадом, туберкульому або фіброзно-кавернозну форму (з блокованою каверною);

– двох ділянок інфільтрації, в одній із яких сформувалася порожнина;

– дрібних вогнищевих тіней навколо деструктивної порожнини;

– на початку дослідження декількох дрібних порожнин на фоні інфільтративних змін;

– ділянок «відсіву» в сегменти ураженої легені або протилежної;

– збільшених або звапнених лімфатичних вузлів у корені;

а також при поєднанні вищеописаних змін з уповільненою позитивною динамікою патологічного процесу.

Вивчення клініко-лабораторної симптоматології обстежених хворих показало, що найчастішою клінічною ознакою при псевдотуберкульозному варіанті був постійний кашель (100 %) із виділенням гнійного мокротиння (у 14 хворих – 36,8 %), слизового мокротиння – у 24 (63,2 %); підвищення температури до фебрильних цифр у 22 (57,9 %), до субфебрильних – у 16 (42,1 %); кровохаркання у 6 хворих – 15,8 %. Зміни формули крові характеризувалися лейкоцитозом зі збільшенням паличкоядерних нейтрофілів, у деяких хворих – лімфопенією, прискоренням ШОЕ, іноді до невеликих цифр.

Детальний аналіз клініко-лабораторних даних дозволив нам виділити основні клінічні та лабораторні ознаки, які допомагають певною мірою розмежувати неспецифічну порожнину і ураження легень туберкульозної природи (табл. 1).

RESULTS AND DISCUSSION

Analyzing the study outcomes and literature data has made it possible to specify the following clinical and radiological scenarios of pulmonary abscesses and to suggest the classification of those:

I. Typical

II. Atypical:
a) tumor-like;
b) cystoid;
c) pseudotuberculous;
d) pulmonary-pleural.

The findings obtained via examining patients with pulmonary abscesses have confirmed the need for differential X-ray diagnosis in 38 (15 %) patients with pseudotuberculous scenario of the disease. In the group of patients who were examined, acute abscess was diagnosed in 34 patients (89.5 %), chronic one – in 4 patients (10.5 %). In patients with pseudotuberculous scenario of pulmonary abscesses, the destruction cavities were located in the right lung – 22 patients (57.9 %), in 14 patients (36.8 %) – in the left lung, in 2 patients (5.3 %) both lungs were affected.

Differential X-ray diagnosis of acute pulmonary abscess with TB (tuberculosis) process was essential for the following clinical cases:

– if changes affect the upper lobes of the lungs and apical segment of the lower lobe;

– if there are X-ray changes resembling infiltrative tuberculosis (lobitis, segmentitis) with destruction, tuberculoma or fibro-cavernous form (with blocked cavity);

– if there are two infiltration regions, on one of which a cavity has formed;

– if there are small focal shadows around the destructive cavity;

– if, at the beginning of the study, there are several small cavities associated with infiltrative changes;

– if there are areas of “seeding” in the segments of the affected lung or another one;

– if there are enlarged or calcified lymph nodes at the root;

a combination of the changes listed above with a slow positive progressing of the pathological process.

Studying clinical and laboratory symptoms of the examined patients showed that the most common clinical sign in pseudotuberculous scenario was persistent cough (100 %), with purulent sputum (in 14 patients – 36.8 %), mucous sputum – in 24 patients (63.2 %); increasing temperature to febrile figures in 22 patients (57.9 %), to subfebrile ones – in 16 patients (42.1 %); hemoptysis in 6 patients – 15.8 %. Changes in the blood formula were characterized by leukocytosis with an increase in rod-shaped neutrophils, in some patients lymphopenia, accelerated BSR (blood sedimentation rate), sometimes moderately , were observed.

A detailed analysis of clinical and laboratory data allowed us to identify the main clinical and laboratory features that, to some extent, help to distinguish nonspecific cavity and pulmonary lesions of tuberculous nature (Table 1).

The X-ray presentation of typical scenario of acute pulmonary abscess with due regard for clinical and

Таблиця № 1. Основні характерні клінічні прояви гострого абсцесу, каверни на стадії формування та сформованої каверни

Table 1. Main specific clinical manifestations of acute abscess, cavern at the stage of formation and formed cavern

Ознака Parameter	Гострий абсцес Acute abscess	Каверна на стадії формування Cavern at the stage of formation	Сформована каверна Formed cavern
Вік хворих Age of patients	Частіше середній Middle most commonly	Частіше молодий і середній Young a middle most commonly	Частіше середній і старший Middle and elderly most commonly
Стать Gender	Частіше чоловіки Males most commonly	Частіше чоловіки Males most commonly	Частіше чоловіки Males most commonly
Локалізація Location	Частіше права легеня Right lung most commonly	В одній або обох легенях In one or both lungs	В одній або обох легенях In one or both lungs
Початок Beginning	Гострий Acute	Гострий і підгострий на фоні інфільтративного Acute and subacute in the setting of infiltrative	Хронічний Chronic
Температура Temperature	38–40°	Субфебрильна, рідше фебрильна Low-grade, febrile less commonly	До 37,5° To 37.5°
Біль Pain	В ураженій половині грудної клітки In the affected part of the thorax	Менш характерний Less typically occurring	Менш характерний Less typically occurring
Кашель Cough	Спочатку сухий, рідше вологий, виділення гнійного або гнильного мокротиння з домішками крові Initially dry, productive less commonly, purulent or putrid expectoration with blood	Іноді з кровохарканням, періодично або постійно МБТ Sometimes hemoptysis, periodic or regular Mycobacterium tuberculosis	З мокротинням, іноді кровохаркання, періодично або постійно МБТ With sputum, sometimes hemoptysis, periodic or regular Mycobacterium tuberculosis
Кров Blood	Нейтрофільний лейкоцитоз з паличкоядерним зрушенням вліво, прискорена ШОЕ Neutrophilic leukocytosis with rod-nuclear shift to the left, accelerated BSR	Помірні лейкоцитоз і ШОЕ, нерідко лімфопенія, моноцитоз Moderate leukocytosis and BSR, often lymphopenia, monocytosis	Анемія, прискорена ШОЕ, нерідко лімфопенія, моноцитоз Anemia, accelerated BSR, often lymphopenia, monocytosis

Рентгенологічна картина типового варіанта гострого абсцесу легень з урахуванням клініко-лабораторних даних, як правило, великих труднощів для лікаря-рентгенолога не складає (рис. 1).

Деструктивні процеси при запальних захворюваннях легень і туберкульозі в поєднанні з інфільтративними визначають основні диференційно-діагностичні труднощі променевої діагностики. У 15 % обстежених нами хворих рентгенологічна картина гнійно-деструктивного процесу нагадувала зміни при туберкульозі, що і дало можливість виділити так званий псевдотуберкульозний варіант. Деструктивні процеси суттєво ускладнюють диференціацію, що в нинішній епідемічній ситуації обґрунтовано збільшує гіпердіагностику туберкульозу. Оскільки у більшості випадків обстеження хворих із деструктивними змінами в легенях базується на рутинному дослідженні ОГК, а КТ використовується в окремих випадках, нами проведена спроба розмежувати абсцес легені і деструкцію легень туберкульозної природи на основі цих методик.

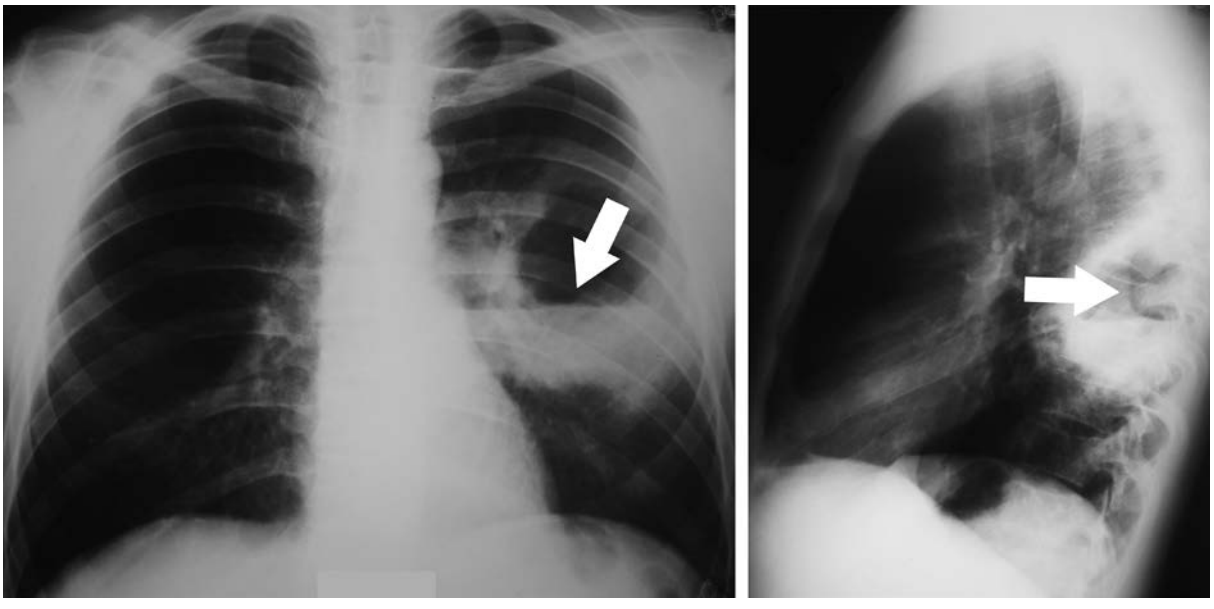
Існуюча точка зору про переважну локалізацію туберкульозу в верхніх частках легень є однією з головних причин діагностичних помилок. Верхівкова локалізація апневматичних запальних інфільтратів із деструктивними змінами завжди є об'єктивною основою для передбачення туберкульозу. На рисунку 2

laboratory data, as a rule, does not seem to be a challenge for a radiologist (fig. 1a, 1b).

Destructive processes associated with inflammatory lung diseases and tuberculosis in combination with infiltrative ones determine the main differential diagnostic challenges of radiological diagnosis. In 15 % of the examined patients, the X-ray presentation of the purulent-destructive process resembled changes in tuberculosis, which made it possible to distinguish the so-called pseudotuberculous scenario. Destructive processes significantly complicate differentiation, which in the current epidemic situation reasonably increases the overdiagnosis of tuberculosis. Since, in most cases, the examination of patients with destructive changes in the lungs is based on a routine examination of the thorax, and CT is used in specific cases, we tried to distinguish lung abscess from lung destruction resulting from tuberculous following these techniques.

The existing view on the predominant TB location in the upper lobes of the lungs is one of the prevalent causes of diagnostic errors. Apical location of apneumatic inflammatory infiltrates with destructive changes is always an objective basis for predicting tuberculosis. Fig. 2 shows an X-ray of a patient with a cavity of tuberculous origin on the changed background.

In patients with pseudotuberculous scenario of lung abscesses, occurring regional and remote inflammatory



1 2

Рис. 1. Рентгенограми хв. П., 34 р., у прямій (1) та бічній (2) проекціях: зліва в S 6 на фоні затемнення візуалізується порожнина абсцесу з горизонтальним рівнем рідини та товстими стінками. Внутрішній контур чіткий, нерівний

Fig. 1. Frontal and lateral X-ray patterns of a 34-year-old patient P. On the left in S 6, an abscess cavity with a horizontal fluid level and thick walls is clearly visible with shadow in the background. The inner border is distinct, uneven

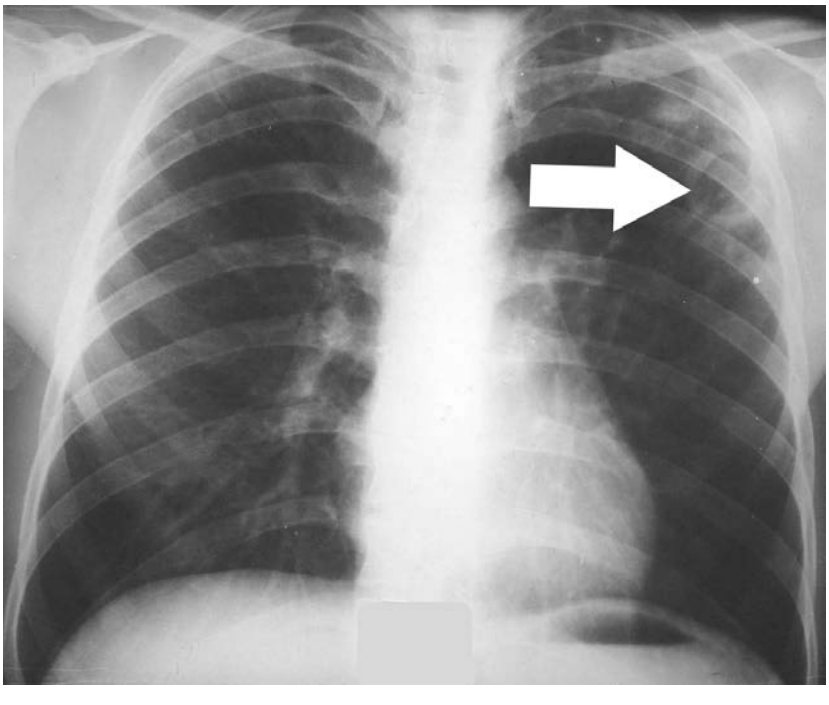


Рис. 2. Рентгенограма хв. Г., 25 р. З обох боків, більше зліва, у I–II міжребер'ях, а зліва і в навколокореневій зоні має місце пониження прозорості легеневої тканини за рахунок специфічних інфільтративних змін та пневмофіброзу. Зліва в кортикальному відділі II міжребер'я визначається повітряна порожнина овальної форми з відносно товстими стінками. Органи середостіння зміщені вліво. Висновок: фіброзно-кавернозний туберкульоз верхньої частки лівої легені

Fig. 2. X-ray pattern of a 25-year-old patient H. On both sides, on the left mainly, in I–II intercostal spaces, as well as on the left and around the root area, there is a decrease in the transparency of lung tissue due to specific infiltrative changes and pneumofibrosis. On the left, in the cortical part of II intercostal space, an oval-shaped air cavity with relatively thick walls is rendered. The mediastinal organs are shifted to the left. Conclusion: fibro-cavernous tuberculosis of the upper lobe of the left lung

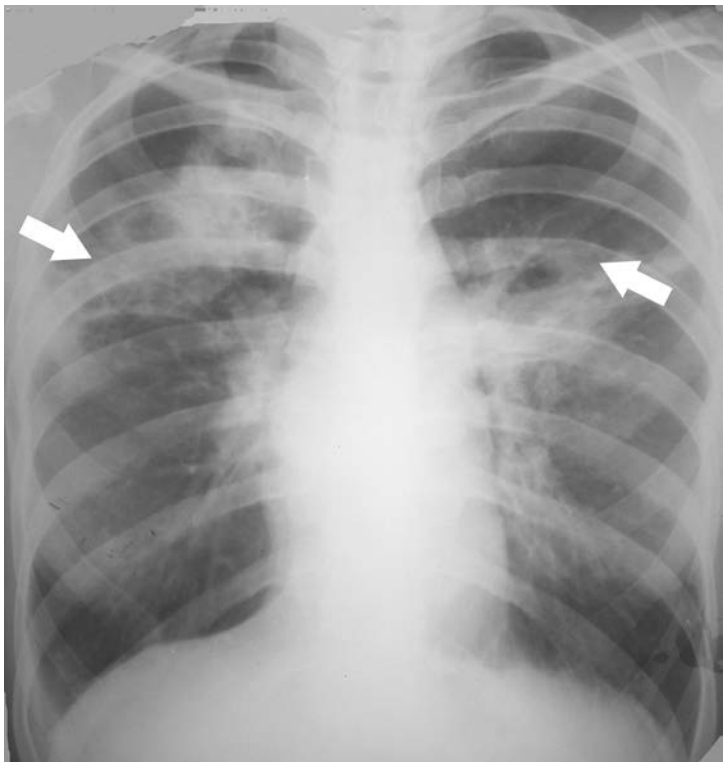
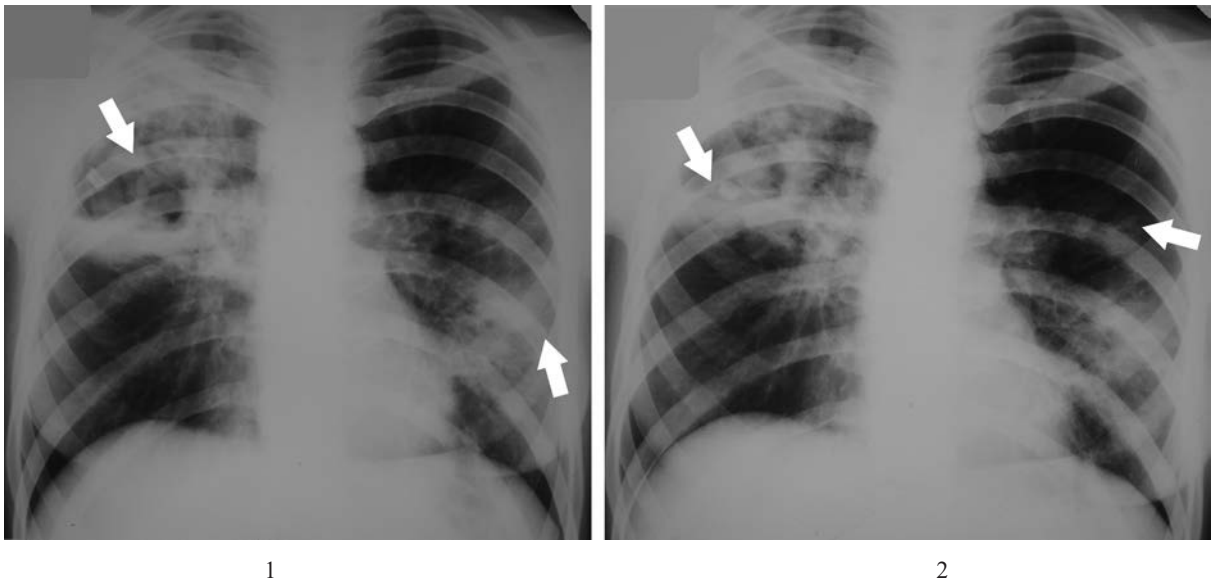


Рис. 3. Рентгенограма хв. Л., 24 р.: справа у верхній частці і зліва в 2 міжребер'ї в навколокореневій зоні на фоні ділянок інфільтрації мають місце невеликих розмірів порожнини абсцесів з рідиною. В навколишній легеневій тканині вогнищеві тіні

Fig. 3. X-ray pattern of a 24-year-old patient L. On the right in the upper lobe and on the left in II intercostal space in the juxtahilar region, there are small abscess cavities with fluid with infiltration regions in the background. Focal shadows in the surrounding lung tissue



1 2

Рис. 4. Рентгенограма хв. Б., 34 р., ВІЛ-інфікованої: 1) справа у верхній частці – порожнина абсцесу з товстими стінками, з чіткими нерівними внутрішніми і нечіткими зовнішніми контурами, з невеликим рівнем рідини і перифокальним запаленням. Зліва – вогнищеві тіні середньої інтенсивності зливного характеру в язичкових сегментах; 2) при динамічному спостереженні через 7 діб при проведенні курсу протизапальної терапії визначається позитивна динаміка у вигляді зменшення порожнини абсцесу та кількості рідини в ній, зліва зменшення кількості та інтенсивності вогнищевих тіней, що дозволило разом із відсутністю мікобактерій туберкульозу в мокротинні виключити специфічний характер запалення

Fig. 4. X-ray pattern of a 34-year-old HIV-positive patient B.: 1) An abscess cavity with thick walls, with distinct uneven internal and indistinct external borders, with a low fluid level and perifocal inflammation on the right in the upper lobe. Focal shadows of moderate-intensity confluent type in the lingular lobe on the left; 2) Positive response in the form of decreased abscess cavity and amount of liquid in it on case follow-up in 7 days after anti-inflammation therapy; reduced amount and intensity of the focal tissues on the left, that along with absent TB microbacteria in the sputum has made it possible to exclude a specific nature of inflammation

наведена рентгенограма хворого з порожниною туберкульозного генезу на зміненому фоні.

У хворих зі псевдотуберкульозним варіантом абсцесів легень гіпердіагностиці туберкульозу сприяла поява регіонарних і віддалених запальних вогнищ відсіву (19 хворих – 50 %, із них відсів у протилежну легеню мав місце у 12 хворих (31,6 %), на боці локалізації порожнини відсів установлений також у 7 (18,4 %), в обидві легені – у 7 хворих (18,4 %).

У таких випадках процес був частіше двостороннім, характерною була асиметрія виявлених на рентгенограмах змін: порожнина абсцесу була більшою на фоні поширеніших інфільтративних змін (рис. 3). Це нагадувало формування порожнини розпаду в туберкульозному інфільтраті та наявність бронхогенного відсіву в протилежній легені або гігантські фокуси казеозної пневмонії. У групі хворих зі псевдотуберкульозним варіантом достовірно частіше зустрічалися хворі на цукровий діабет та ВІЛ-інфіковані (рис. 4, 5). У групі хворих на туберкульоз запальні вогнища відсіву були у 25 з 29 хворих – 86,2 %, $p < 0,05$.

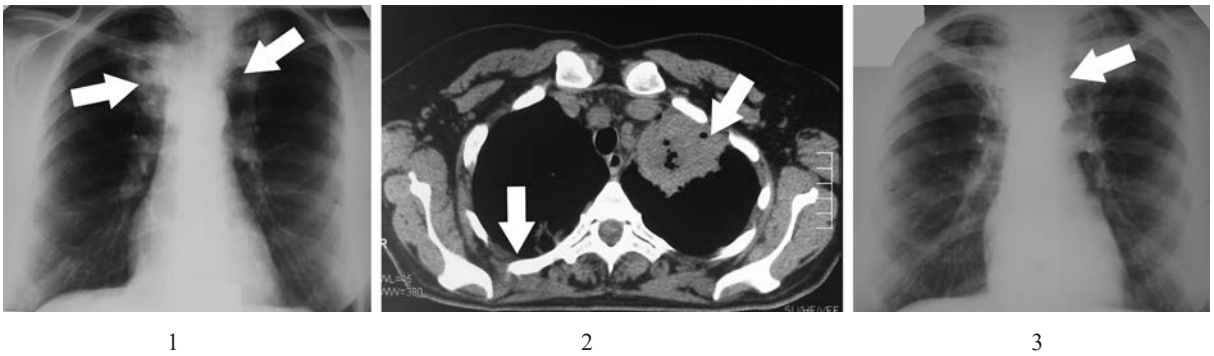
Нерідко абсцеси, як і каверни, локалізуються у верхніх відділах верхніх часток і у верхівкових сегментах нижніх часток. Значно рідше каверни локалізуються в середній частці справа і в нижніх сегментах нижніх часток. Для туберкульозу, як і для абсцедування, характерним є утворення поодиноких каверн, дуже рідко можуть існувати дві поруч розташовані каверни, що не характерно для абсцесу.

Спільним для каверн і абсцесів є те, що їх внутрішні контури ніколи не повторюють зовнішні, що є відмінною ознакою при диференційній діагностиці з порожнинами іншої етіології. При обох формах спільною буде також наявність на етапі формування бухтоподібних контурів. Для абсцесу і каверни характерною є розмитість зовнішніх контурів, однак

foci of seeding (19 patients i. e. 50 % where: seeding into the opposite lung took place in 12 patients (31.6 %), on the side of the cavity location seeding was also detected in 7 patients (18.4 %), into both lungs – in 7 patients (18.4 %), contributed to TB overdiagnosis. In such cases, the process was often bilateral; the asymmetry of the changes detected on radiographs was observed: the abscess cavity was larger in the setting of more common infiltrative changes (fig. 3). It resembled forming the cavity of destruction in tuberculous infiltrate and appearing bronchogenic seeding in the opposite lung or giant foci of caseous pneumonia. In the group of patients with pseudotuberculosis scenario, patients with diabetes mellitus and HIV-infected were significantly more common (fig. 4, 5). In the group of patients with tuberculosis, inflammatory foci of seeding were in 25 patients out of 29, i. e. 86.2 %, $p < 0.05$.

Abscesses, as well as caverns, are frequently located in the upper parts of the upper lobes and in the apical segments of the lower lobes. Less often caverns are located in the middle lobe on the right and in the lower segments of the lower lobes. Tuberculosis, as well as abscess formation, is characterized by forming occasional caverns; very rarely there may be two adjacent caverns, which is not typical for abscess.

A common feature for caverns and abscesses is the fact that their inner boundaries never resemble the outer ones, which is a distinctive feature in differential diagnosis with cavities of other etiologies. In both forms, the bay-like boundaries at the stage of formation will also be common. For abscess and caverns, the blurring of the outer boundaries is common, but the width of the annular shadow in case of a cavern is often the same, while in abscess it is uneven. A forming cavern differs from abscess by occurring heavy or reticular lines of lymphangitis or increase of those in the tissue surrounding the cavity,



1 2 3

Рис. 5. Хвора К., 47 р., хворіла на цукровий діабет: 1) рентгенограма з 2 боків, у верхніх полях парамедіастинально визначаються порожнини: справа до 4 см у діаметрі, зліва – до 3 см у діаметрі, з невеликими рівнями рідини і перифокальним запаленням навколо; 2) комп'ютерна томограма в динаміці через 7 діб. М'якотканинний режим. У верхніх частках: у S2 справа – овальної форми порожнина з чіткими нерівними контурами, в S3 зліва – ділянка консолідації з ділянками деструкції в медіальному відділі до 2 см. Висновок за КТ: туберкульоз легень; 3) рентгенограма в динаміці ще через 7 діб; після лікування визначається позитивна динаміка у вигляді зменшення порожнин з двох боків. На основі клініко-лабораторного обстеження і уповільненої позитивної динаміки специфічна природа змін не була підтверджена

Fig. 5. 47-year-old patient K. with a history of diabetes mellitus: 1) Paramediastinally rendered cavities on 2 sides in the upper fields on X-ray pattern: on the right up to 4 cm in diameter, on the left up to 3 cm in diameter, with small fluid levels and perifocal inflammation around; 2) CT over time in 7 days. Soft tissue mode. In the upper lobes: in S2 on the right, there is an oval-shaped cavity with distinct uneven borders, in S3 on the left there is a consolidation area with regions of destruction in the medial part up to 2 cm. CT conclusion: pulmonary tuberculosis; 3) X-ray pattern over time in another 7 days after treatment: positive response in the form of the decreased cavity on both sides. Clinical and laboratory examination and slow positive response have not confirmed a specific nature of the changes

ширина кільцеподібної тіні при каверні частіше однакова, при абсцесі – нерівномірна. Для каверни, що формується, характерною ознакою відмінності від абсцесу буде поява або збільшення в оточуючій порожнину тканині тяжистих або сіткових ліній лімфангоїту, частіше в напрямку до кореня. При абсцесі порожнина, що формується, частіше має центральне розміщення, при каверні – ексцентричне.

Форма каверн у більшості випадків є неправильною; рідко каверна може мати практично кулясту або овальну форму, ці каверни, як правило, і виникають з інфільтратів у дорослих хворих. Розміри абсцесів частіше більші, ніж при туберкульозі. На відміну від абсцесу, порожнина туберкульозної каверни без рівня рідини і майже завжди вільна від сироподібних мас (у 27 з 29 хворих – 93,1 %), а в порожнині абсцесу практично завжди є рідина (у 36 з 38 хворих – 94,7 %, $p < 0,001$), а в деяких випадках – секвестри (6 хворих – 15,8 %).

При туберкульозних кавернах із секвестрами сироподібні маси відділяються від стінок каверни і у вигляді окремих грудочок знаходяться в порожнині каверни, що також не є типовим для абсцесу.

Ознаками, які дозволяють відрізнити каверну від залишкової повітряної порожнини (набута після абсцесу кіста), є більша товщина і нерівність стінок, наявність дренуючих бронхів у медіальних відділах та перикавітарні зрощення і характер вогнищ. При дисемінованому туберкульозі легень можуть формуватися тонкостінні, так звані «штамповані», каверни.

У хворих зі псевдотуберкульозним варіантом абсцесів легень процес, як правило, характеризувався тим, що запальна інфільтрація доходила до коренів легень, які були підвищеної інтенсивності і дещо малоструктурні. Розширення тіней коренів не спостерігалось. У 1 хворого (2,6 %) мала місце наявність кальцинату в корені, також у 1 хворого були збільшеними лімфатичні вузли кореня, що вимагало проведення диференційної діагностики з туберкульозу.

Спільним для фіброзно-кавернозного туберкульозу та хронічного абсцесу є асиметрія змін у легенях, зміщення середостіння в бік більш виражених змін, розвиток різного ступеня вираженості пневмофіброзу, емфіземи та ін. Важливими у диференційній діагностиці цих двох патологічних процесів є наявність деформації грудної клітки, особливо в ділянці верхівок при фіброзно-кавернозному туберкульозі, більш виражені зменшення легеневого поля, зміщення середостіння в бік ураження, на фоні безповітряної тканини через рубцеві зміни іноді візуалізуються тіні кальцинатів, зміни положення купола діафрагми, нерідко наявність виражених плевральних нашарувань. Важливими є також зміни легеневого малюнка в оточуючій легеневій тканині. При туберкульозі, як правило, не буває такого грубого тяжистого легеневого малюнка, як при абсцесі. На туберкульоз частіше вказують тонкі сіткові тіні і частіше мають місце вогнищеві зміни.

На КТ виявляється типова для абсцесу багатошаровість із низькощільним центром, піогенною

often towards the root. In abscess, a forming cavity has a central location in most cases, in caverns it is eccentric.

The shape of the caverns in most cases is incorrect; rarely a cavern can have almost spherical or oval form; these caverns, as a rule, do form from infiltrates in adult patients. The dimensions of abscesses are often larger than in tuberculosis. In contrast to the abscess, the cavity of the tuberculous cavern is without fluid level and almost always clear of cheesy masses (in 27 patients out of 29, 93.1 %), while in the cavity of the abscess there is almost always fluid (in 36 out of 38 patients, 94.7 % , $p < 0.001$), and in some cases – sequestration (6 patients, 15.8 %).

In tuberculous caverns with sequesters, cheesy masses are separated from the cavern walls and in the form of individual lumps are located in the cavity of the cavern, which is also not typical for abscess.

The signs distinguishing a cavern from a residual air cavity (acquired after cyst abscess) are the greater thickness and unevenness of the walls, occurring draining bronchi in the medial departments and pericavital adhesions and the nature of the foci. In disseminated pulmonary tuberculosis, thin-walled, the so-called “stamped” caverns can form.

In patients with pseudotuberculous scenario of lung abscesses, the process was mainly characterized by the fact that the inflammatory infiltration reached the roots of the lungs, which were of high intensity and somewhat unstructured. Extending root shadows were not observed. In 1 patient (2.6 %) there was calcinate in the root, as well as in 1 patient there were enlarged lymph nodes of the root, which required differential TB diagnosis.

The common features for fibrocavernous tuberculosis and chronic abscess are asymmetry of changes in the lungs, displacement of the mediastinum in the direction of more pronounced changes, development of varying degrees of pneumofibrosis and emphysema, etc. An important point in differential diagnosis of these two pathological processes is chest deformity, especially in the apical region in fibrocavernous tuberculosis, more pronounced reduction of the pulmonary field, displacement of the mediastinum towards the lesion; in the setting of airless tissue due to scarring sometimes calcification shadows are visualized; change of diaphragmatic cupula location, frequent pronounced pleural thickening. Changes in the lung pattern in the surrounding lung tissue are also important. In tuberculosis, commonly unlike abscess, there is no such rough heavy lung pattern. Tuberculosis is more often indicated by thin mesh shadows and more often there are focal changes.

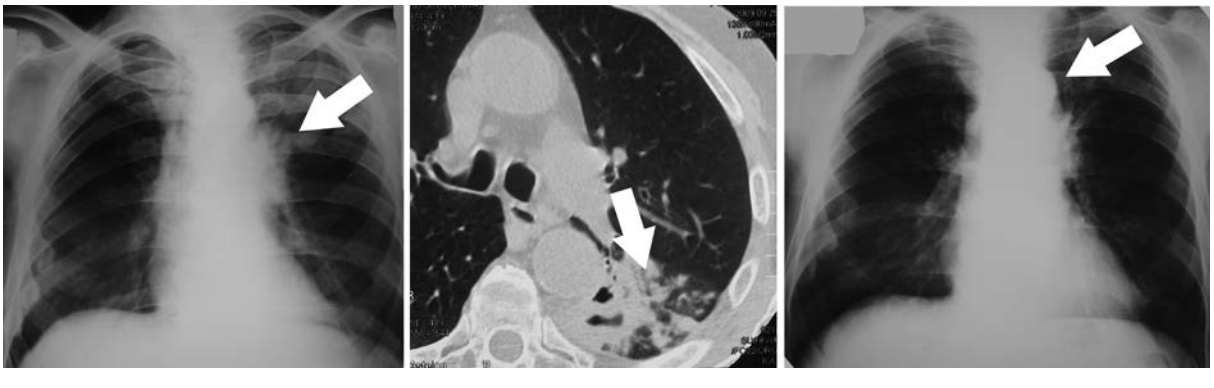
CT reveals multilayer formation with low-density center, which is typical for abscess, pyogenic membrane, perifocal inflammation. Using contrast enhancement increases the accuracy of manifestations. After drainage of abscess in the bronchi, the appearance of fluid and gas levels is typical. Sometimes before drainage, occuring gas is associated with the metabolism of the purulent flora. In common inflammatory processes, the central destructions of 2–3 mm and bigger quickly arise. The CT image frequently shows the symptom of “adducting” vessels. Approximately in 30 % of patients, CT images do not have a typical set of symptoms which is sufficient to establish the nature of destructive changes, due to the phase of the

мембраною, перифокальним запаленням. Використання контрастного посилення збільшує чіткість проявів. Після дренування абсцесу в бронхи типовою є поява рівня рідини і газу. Інколи наявність газу пов'язана з метаболізмом гноєрідної флори. При банальних запальних процесах швидко виникають центральні деструкції розміром від 2–3 мм і більше. На КТ-зображенні нерідко спостерігається симптом «привідних» судин. Приблизно у 30 % хворих КТ-зображення не має характерного симптомокомплексу, достатнього для встановлення природи деструктивних змін, що обумовлено фазою захворювання з атиповим перебігом, «змазаністю» картини, терапією, яка проводиться.

При проведенні диференційної діагностики на користь абсцесу легені свідчить відповідний анамнез, фізикальні дані, відсутність туберкульозних мікобактерій у мокротинні та характерні зміни в клінічному аналізі крові. Вирішальним при встановленні правильного діагнозу часто є використання результатів катамнестичного рентгенологічного дослідження через невеликий проміжок часу: зазвичай позитивна динаміка через 7–14 діб була при абсцесах у 97,4 %, а при туберкульозі в 100 % була відсутня, $p < 0{,}001$ (рис. 6).

disease with atypical course, "blurring" of the presentation, the therapy which is provided.

When performing differential diagnosis in favor of pulmonary abscess, the corresponding past medical history, physical data, absence of tuberculous mycobacteria in sputum and typical changes in complete blood count are taken into account. Frequently, the findings of follow-up X-ray examination in a short period of time is crucial to make an accurate diagnosis: usually positive changes in 7–14 days was in abscesses in 97.4 %, while in tuberculosis they were absent in 100 %, $p < 0.001$. (fig. 6).



1 2 3

Рис. 6. Хворий П., 60 р.: 1) рентгенограма зліва в S 6 нижньої частки на фоні інфільтративних змін візуалізується повітряна порожнина абсцесу з товстими стінками, з чітким внутрішнім контуром; 2) комп'ютерна томограма, виконана наступного дня. Зліва в S 6 нижньої частки ділянка консолідації легеневої паренхіми розмірами 60 × 50 мм з 3 порожнинами розпаду до 21 мм та численними вузликами навколо; 3) рентгенограма: через 2 тижні після курсу неспецифічного протизапального лікування визначається позитивна динаміка у вигляді зменшення порожнин розпаду в розмірах і перифокального запалення

Fig. 6. 60-year-old-patient P.: 1) An air cavity of abscess with thick walls, with a distinct internal border is clearly visible with infiltrative changes in the background on x-ray pattern on the left in S 6 of the lower lobe. 2) CT performed the next day. A region of consolidation of the pulmonary parenchyma 60x50 mm with 3 cavities of destruction up to 21 mm and numerous nodules around on the left in S 6 of the lower lobe; 3) X-ray pattern: positive response in the form of the decreased cavity of destruction in terms of dimensions and perifocal inflammation in 2 weeks after a course of non-specific anti-inflammatory treatment

ВИСНОВКИ

1. Променеве дослідження продовжує залишатися провідним при встановленні правильного діагнозу у випадках гнійно-деструктивних уражень легень.

2. Виділення запропонованих рентгенологічних варіантів абсцесу легень, зокрема псевдотуберкульозного, дозволить лікарям практичної охорони здоров'я з урахуванням наведених у тексті ознак диференційної діагностики суттєво покращити діагностику абсцесів легень шляхом виключення деструктивних

CONCLUSIONS

1. X-ray study is still an essential in setting an accurate diagnosis in cases of purulent-destructive lung lesions.

2. Specifying the suggested X-ray scenarios of pulmonary abscess, especially pseudotuberculous one, will allow physicians of practical health care, following differential diagnosis features provided in the paper, to significantly improve the diagnosis of pulmonary abscesses by eliminating destructive forms of tuberculosis,

форм туберкульозу і, як наслідок, призначати правильне лікування хворих, а в деяких випадках уникнути оперативного втручання.

and, consequently, to prescribe appropriate treatment and, what is more important, to avoid surgical intervention in certain cases.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Шехтер А. И., Лепихин Н. М., Лепихина Д. Н. Компьютерная томография на амбулаторном этапе дифференциальной диагностики деструктивных воспалений и туберкулеза легких. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2005. № 2. С. 11–19.
2. Чурилін Р. Ю. Диференціальна діагностика пухлиноподібного варіанта абсцесу і раку легень. *Лікарська справа*. 2015. № 1–2. С. 85–92.
3. Mohanty M. M., Manju R., Archana M. Clinical, Radiological and Bacteriological Profile of Lung Abscess – An Observational Hospital Based Study. *Open Access. Maced. J. Med. Sci.* 2018. Vol. 25. № 6(9). P. 1642–1646.
4. Hu L., Lin J., Li J., Cao Y., Lin L. Lung abscess secondary to lung cancer with Eikenella corrodens and Streptococcus anginosus: a case report. *BMC Infect. Dis*. 2020. Vol. 20. 351 p.
5. Torres A., Menéndez R., Wunderink R. G. Bacterial Pneumonia and Lung Abscess. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 2016. P. 557–582.
6. Parkar A. P., Kandiah P. Differential Diagnosis of Cavitary Lung Lesions. *J. Belg. Soc. Radiol*. 2016. Vol. 100, № 1. 100 p.
7. Gafoor K., Patel S., Girvin F., Gupta N., Naidich D., Machnicki S. et al. Cavitary lung diseases: a clinical-radiologic algorithmic approach. *Chest.* 2018. Vol. 153. P. 1443–1465.
8. Nin C. S., de Souza V. V., Alves G. R., do Amaral R. H., Irion K. L., Marchiori E. et al. Solitary lung cavities: CT findings in malignant and non-malignant disease. *Clin. Radiol*. 2016. Vol. 71, № 11. P. 1132–1136.
9. Reed J. C. Chest Radiology. Patterns and Differential Diagnoses. *Elsevier.* 2018. 614 p.

REFERENCES

1. Shekhter AI, Lepikhin NM, Lepikhina DN. Komp'yuternaya tomografiya na ambulatornom etape differentsial'noy diagnostiki destruktivnykh vospaleniy i tuberkuleza legkikh [Computed tomography at the outpatient stage of differential diagnosis of destructive inflammation and pulmonary tuberculosis]. *Problems tuberk. and lung diseases.* 2005;2:11–9. (In Russian).
2. Churylin RYu. Dyferentsialna diahnostyka pukhlynopodibnoho varianta abstsesu i raku lehen [Differential diagnosis of tumor-like abscess and lung cancer]. *Medical. matter*.2015;1–2:85–92. (In Ukrainian).
3. Mohanty MM, Manju R, Archana M. Clinical, Radiological and Bacteriological Profile of Lung Abscess – An Observational Hospital Based Study. *Open. Access. Maced. J. Med. Sci.* 2018;6(9):1642–6. (In English).
4. Hu L, Lin J, Li J, Cao Y, Lin L. Lung abscess secondary to lung cancer with Eikenella corrodens and Streptococcus anginosus: a case report. *BMC Infect. Dis*. 2020;20:351. (In English).
5. Torres A, Menéndez R, Wunderink RG. Bacterial Pneumonia and Lung Abscess. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 2016:557–82. (In English).
6. Parkar AP, Kandiah P. Differential Diagnosis of Cavitary Lung Lesions. *J. Belg. Soc. Radiol.* 2016;100(1):100. (In English).
7. Gafoor K, Patel S, Girvin F, Gupta N, Naidich D, Machnicki S et al. Cavitary lung diseases: a clinical-radiologic algorithmic approach. *Chest*. 2018;153:1443–65. (In English).
8. Nin CS, de Souza VV, Alves GR, do Amaral RH, Irion KL, Marchiori E et al. Solitary lung cavities: CT findings in malignant and non-malignant disease. *Clin. Radiol.* 2016;71(11):1132–6. (In English).
9. Reed JC. Chest Radiology. Patterns and Differential Diagnoses. *Elsevier*. 2018;614. (In English).

Перспективи подальших досліджень

Удосконалення диференційної рентгенодіагностики порожнинних уражень легені.

Конфлікт інтересів

Автори не мають заявлених конкуруючих інтересів.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Prospects for further research

Improvement of differential X-ray diagnostics of lung cavity lesions.

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest.

Funding information

Financed by the state budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Чурилін Руслан Юрійович – кандидат медичних наук, доцент кафедри рентгенології та дитячої рентгенології Харківської медичної академії післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України; вул. Амосова, буд. 58, м. Харків, Україна, 61176;
e-mail: ruslanrentgen@gmail.com
моб.: +38 (067) 893-94-15,
тел. роб.: +38 (057) 725-24-71.
Внесок автора: *обстеження хворих, написання роботи, аналіз отриманих результатів.*

Вороньжев Ігор Олександрович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри рентгенології та дитячої рентгенології Харківської медичної академії післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України; вул. Амосова, буд. 58, м. Харків, Україна, 61176;
e-mail: igor.voronzhev@gmail.com
моб.: +38 (097) 280-28-52,
тел. роб.: +38 (057) 725-24-71.
Внесок автора: *корегування виконаної роботи, аналіз отриманих результатів.*

Коломійченко Юрій Анатолійович – кандидат медичних наук, доцент кафедри рентгенології та дитячої рентгенології Харківської медичної академії післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України; вул. Амосова, буд. 58, м. Харків, Україна, 61176;
e-mail: kolomiychenko@gmail.com
моб.: +38 (067) 595-72-43,
тел. роб.: +38 (057) 725-24-71.
Внесок автора: *обстеження хворих, аналіз отриманих результатів.*

Ковальова Олександра Олександрівна – лікар-рентгенолог, завідувачка рентгенологічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 13» Харківської міської ради; пр-т Гагаріна, буд. 137, м. Харків, Україна, 61124;
e-mail: aleksa17ko@gmail.com
моб.: +38 (067) 912-70-23.
Внесок автора: *обстеження хворих, аналіз отриманих результатів.*

Сирота Владислав Валерійович – кандидат медичних наук, асистент кафедри торако-абдомінальної хірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України; вул. Амосова, буд. 58, м. Харків, Україна, 61176;
e-mail: sirotavlad@ukr.net
моб.: +38 (067) 772-35-86.
Внесок автора: *обстеження хворих та їх лікування, аналіз отриманих результатів.*

INFORMATION ON THE AUTHORS

Churylin Ruslan Yuriiovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Radiology and Pediatric Radiology Department of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine; 58, Amosova Str., Kharkiv, Ukraine, 61176;
e-mail: ruslanrentgen@gmail.com
tel.: +38 (067) 893-94-15,
office tel.: +38 (057) 725-24-71.
Author's contribution: *examination of patients, writing the article, analyzing the obtained results.*

Voronzhev Ihor Oleksandrovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Radiology and Pediatric Radiology Department of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine; 58, Amosova Str., Kharkiv, Ukraine, 61176;
e-mail: igor.voronzhev@gmail.com
tel.: +38 (097) 280-28-52,
office tel.: +38 (057) 725-24-71.
Author's contribution: *editing the article, analyzing the obtained results.*

Kolomiichenko Yurii Anatoliiovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Radiology and Pediatric Radiology Department of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine; 58, Amosova Str., Kharkiv, Ukraine, 61176;
e-mail: kolomiychenko@gmail.com
tel.: +38 (067) 595-72-43,
office tel.: +38 (057) 725-24-71.
Author's contribution: *examination of patients, analyzing the obtained results.*

Kovalova Oleksandra Oleksandrivna – Radiologist, Head of Radiology Department of Municipal non-commercial enterprise "City Clinical Hospital No 13" of Kharkiv City Council; 137 Gagarina Ave., Kharkiv, Ukraine, 61124;
e-mail: aleksa17ko@gmail.com
tel.: +38 (067) 912-70-23.
Author's contribution: *examination of patients, analyzing the obtained results.*

Syrota Vladyslav Valeriiovych – Candidate of Medical Sciences, Teaching Assistant of Thoracoabdominal Surgery Department of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine; 58, Amosova Str., Kharkiv, Ukraine, 61176;
e-mail: sirotavlad@ukr.net
tel.: +38 (067) 772-35-86.
Author's contribution: *examination and treatment of patients, analyzing the obtained results.*

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.21-31
УДК: 618.19-006.6-085

Фармакоекономічний аналіз застосування пертузумабу в терапії метастатичного HER2-позитивного раку молочної залози в Україні

Мужичук О. В.[1], ORCID 0000-0002-7571-2606, e-mail: alexmuzhychuk@gmail.com
Бездітко Н. В.[2], ORCID 0000-0003-0274-2203, e-mail: bezdetkofarm@gmail.com
[1] *Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна*
[2] *Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна*

Pharmacoeconomic analysis of pertuzumab in treatment of HER2-positive breast cancer in Ukraine

Muzhychuk O. V.[1], ORCID 0000-0002-7571-2606, e-mail: alexmuzhychuk@gmail.com
Bezdetko N. V.[2], ORCID 0000-0003-0274-2203, e-mail: bezdetkofarm@gmail.com
[1] *Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine*
[2] *National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine*

Ключові слова:
фармакоекономіка, рак молочної залози, HER2-позитивний рак молочної залози, пертузумаб, препарат «Пер'єта®».

Для цитування:
Мужичук О. В., Бездітко Н. В. Фармакоекономічний аналіз застосування пертузумабу в терапії метастатичного HER2-позитивного раку молочної залози в Україні. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021. Т. XXIX. № 1. С. 21–31. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.21-31

Для кореспонденції:
Мужичук Олексій Володимирович
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра онкології;
вул Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: alexmuzhychuk@gmail.com

© Мужичук О. В., Бездітко Н. В., 2021

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Останнім часом у світі зростає захворюваність на рак грудної залози. Він відзначається різноманітністю клінічних проявів і потенційних методів лікування. Вибір тактики лікування, його послідовності та ефективності використовуваних хіміопрепаратів на цей час є актуальним питанням.

Мета роботи – оцінка економічної доцільності таргетної терапії з використанням пертузумабу (препарат «Пер'єта®») у пацієнток із метастатичним HER2+ РМЗ з позиції української системи охорони здоров'я.

Матеріали та методи. Визначення результатів лікування і пов'язаних з ним витрат виконано методом аналітичного моделювання Маркова на підставі результатів рандомізованого багатоцентрового відкритого клінічного дослідження III фази CLEOPATRA. Часовий горизонт моделі – 20 років. Порівнювалися альтернативні варіанти терапії першої лінії метастатичного HER2+ раку молочної залози: схема PTD − пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел та схема TD − трастузумаб + доцетаксел. На ґрунті Марковського моделювання проведено фармакоекономічний аналіз методами «витрати – ефективність» і «витрати – корисність». Як критерій ефективності використовували роки збереженого життя (LYG), критерій корисності − показник QALY. Враховували вартість прямих медичних витрат, структура яких була визначена відповідно до чинного Протоколу. Вартість ЛП визначалася згідно з Реєстром оптово-відпускних цін МОЗ України, вартість медичних послуг − згідно з наявними у вільному доступі прейскурантами платних медичних послуг, що надаються ліцензованими медичними установами. Дисконтування визначено на рівні 3 % щорічно. Аналіз чутливості результатів проведено до зміни ціни на пертузумаб.

Результати та їх обговорення. Згідно з моделюванням середня очікувана тривалість життя пацієнток із метастатичним HER2+ РМЗ, що отримують схему PTD, становить 15,69 року в порівнянні з 13,95 року в групі TD. Одночасно з подовженням терміну життя на фоні застосування схеми PTD підвищується його якість. Пацієнтки в групі TD у середньому отримують 7,8 QALY, а в групі PTD − 9,24. Загальні витрати за модельований період дослідження у групі PTD склали в середньому 1 970 369,6 грн на одну пацієнтку, в групі TD − 732 517,7 грн.

Інкрементальні коефіцієнти ICER (вартість 1 додаткового року життя) та ICUR (вартість 1 додаткового року якісного життя) склали відповідно 710 924,6 грн та 861 175,4 грн.
Висновки. 1. Таргетний препарат пертузумаб є ефективним лікарським засобом при використанні у пацієнток із метастатичним HER2+ РМЗ.
2. Схема терапії першої лінії пацієнток із метастатичним HER2+ РМЗ з додаванням пертузумабу у порівнянні зі схемою трастузумаб + доцетаксел потребує більших витрат, водночас дозволяє досягти кращих результатів – у перспективі 20 років забезпечує в середньому додатково 1,74 року життя та 1,44 QALY.
3. Фармакоекономічний аналіз на грунті моделювання за методом Маркова та розрахунків методами «витрати – ефективність» та «витрати – корисність» дозволяє вважати додавання пертузумабу (препарат «Пер'єта®») до схеми таргетної терапії першої лінії трастузумаб + доцетаксел у пацієнток із метастатичним HER2+ РМЗ економічно доцільною медичною технологією в чинних умовах охорони здоров'я України.

Keywords:
pharmacoeconomics, breast cancer, HER2-positive breast cancer, pertuzumab, Perjeta.

For citation:
Muzhychuk OV, Bezdetko NV. Pharmacoeconomic analysis of pertuzumab in treatment of HER2-positive breast cancer in Ukraine. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2021;29(1): 21–31. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2020.21-31

For correspondence:
Muzhychuk Oleksii Volodymyrovych
Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Oncology Department;
82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: alexmuzhychuk@gmail.com

© Muzhychuk O. V., Bezdetko N. V., 2021

ABSTRACT
Background. The incidence of breast cancer tends to be increasing worldwide in recent years. It is characterized by various clinical manifestations and potential treatment approaches. The choice of treatment strategy, its sequence as well as the efficiency of administered chemotherapy is quite relevant these days.
Purpose – assessing economic feasibility of targeted therapy with pertuzumab (Perjeta®) in patients with metastatic HER2+ BC from the perspective of the health care system of Ukraine.
Materials and methods. The treatment outcomes as well as related costs were determined by means of Markov analytical modelling based on a randomized multicenter open clinical study of CLEOPATRA phase III [2]. The model time horizon was 20 years. The alternative schemes of frontline therapy of metastatic HER2+ breast cancer were compared: PTD regimen pertuzumab + trastuzumab + docetaxel and TD regimen trastuzumab + docetaxel. Based on Markov modelling, pharmacoeconomic analysis by means of cost-effectiveness and cost-utility methods was carried out. As an efficiency criterion, LYG amount was used, as a utility criterion − QALY indicator. Direct medical costs were counted, the structure of which had been determined according to the current Protocol. The cost of drugs was calculated in accordance with the Register of wholesale prices for pharmaceuticals of the Ministry of Health of Ukraine; the cost of treatment procedures was determined in accordance with the available price lists of paid medical services provided by licensed medical institutions. Discounting at the level of 3 % per year was applied. Sensitivity analysis of the outcomes was carried out before pertuzumab price changed.
Results. According to the modelling, the average life expectancy of patients with HER2+ BC, receiving PTD scheme is 15.69 years compared to 13.95 years in the TD group. Along with prolonging life, associated with PTD scheme, its quality increases. Patients in the TD group gain 7.8 QALY on average, while in the PTD group it is 9.24. The total expenses for the simulated (involved into modeling) study period in the PTD group averaged UAH 1 970 369.6 per patient, in the TD group − UAH 732 517.7. ICER (cost of 1 additional life year) and ICUR (cost of 1 additional quality-adjusted life year) incremental coefficients amounted to UAH 710924.6 and UAH 861175.4 respectively.
Conclusions. 1. Pertuzumab target drug is an effective pharmaceutical when administered to patients with metastatic HER2 + breast cancer.
2. The frontline therapy regimen for patients with metastatic HER2 + breast cancer with pertuzumab being included is more expensive in comparison with trastuzumab + docetaxel regimen; at the same time it makes it possible to achieve better results, i. e. to provide on average extra 1.74 life years and 1.44 QALY in 20-year perspective.

3. Pharmacoeconomic analysis based on Markov model and cost-effectiveness and cost-benefit calculations make it possible to consider pertuzumab (Perjeta®), included into frontline targeted therapy regimen of trastuzumab + docetaxel in patients with metastatic HER2+ breast cancer, as an economically feasible medical technology under current health care conditions in Ukraine.

Рукопис надійшов *Manuscript was received* 16.12.2020	Отримано після рецензування *Received after review* 19.01.2021	Прийнято до друку *Accepted for printing* 17.02.2021

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Робота виконана в рамках 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 ролі запального і набрякового компонентів агресивності пухлинного процесу» (номер державної реєстрації: 0118U003210, шифр теми: НАМН 04.18, прикладна, термін виконання: 01.2018–12.2020 рр., керівник – доктор медичних наук, професор Красносельський М. В.).

ВСТУП

У всьому світі, у тому числі й Україні, рак молочної залози (РМЗ) є одним з найбільш поширених злоякісних новоутворень у жінок [1]. Найбільш агресивною формою захворювання є підтип РМЗ із підвищеною експресією рецепторів HER2 на поверхні пухлинних клітин. Терапія із застосуванням гуманізованого моноклонального анти-HER2-антитіла трастузумабу на додаток до традиційної хіміотерапії статистично достовірно підвищує виживаність без прогресування і загальну виживаність у пацієнтів з HER2-позитивним метастатичним раком молочної залози (МРМЗ).

На сьогодні продовжують розроблятися нові терапевтичні стратегії, покликані впливати на HER2. Серед таких стратегій особливу увагу привертає пертузумаб. За даними багатоцентрового рандомізованого клінічного дослідження III фази CLEOPATRA, застосування комбінації пертузумабу (препарат «Пер'єта®»), трастузумабу (препарат «Герцептин®») і доцетакселу порівняно із застосуванням плацебо, трастузумабу і доцетакселу як першої лінії терапії пацієнтів із HER2-позитивним МРМЗ більше ніж на 10 % підвищує рівень відповіді пухлини на терапію, майже на 49 % збільшує медіану виживаності без прогресування захворювання [2]. З урахуванням високої клінічної ефективності пертузумабу доцільним є визначення фармакоекономічних аспектів застосуванням схеми терапії з цим препаратом. В умовах охорони здоров'я України фармакоекономічний аналіз застосування пертузумабу в терапії першої лінії HER2-позитивного МРМЗ не проводився.

Мета роботи – оцінка економічної доцільності таргетної терапії з використанням пертузумабу (препарат «Пер'єта®») у пацієнток із метастатичним HER2+ РМЗ з позиції української системи охорони здоров'я.

Connection with scientific programs, plans and topics

The study has been carried out within the scope of the planned research project of SO "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" which is "To develop a complex treatment program for patients with secondary edematous breast cancer with research of the mechanisms of pathogenesis of inflammatory and edematous components of aggressiveness of tumor process" (state registration No: 0118U003210, research project code: NAMS (Ukraine) 04.18, applied, period for performance: 01.2018–12.2020, led by Doctor of Medical Science, Professor Krasnoselskyi M. V.).

INTRODUCTION

Breast cancer (BC) is one of the most common female malignancies worldwide as well as in Ukraine [1]. The most aggressive form of the disease is BC subtype with increased expression of HER2 receptors on the surface of tumor cells. Therapy by means of humanised monoclonal anti-HER2-antibody of trastuzumab in addition to traditional chemotherapy statistically significantly increases progression-free survival and overall survival in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). At present, new therapeutic strategies aimed to influence HER2 are being elaborated. Among those, pertuzumab draws special attention. In accordance with a multicenter randomized clinical trial of CLEOPATRA phase III, a combination of pertuzumab (Perjeta®), trastuzumab (Herceptin®) and docetaxel, compared to placebo, trastuzumab and docetaxel as frontline therapy of patients with HER2-positive MBC, increases the level of tumor response to treatment by 10 % as well as it increases the survival median without disease progression almost by 49 % [2]. With due regard for high clinical efficiency of pertuzumab, assessing pharmacoeconomic aspects of administering pertuzumab therapy schemes is considered to be reasonable. Under health care regulations of Ukraine, the pharmacoeconomic analysis of pertuzumab in frontline therapy of HER2-positive MBC has not been carried out yet.

Purpose – assessing economic feasibility of targeted therapy with pertuzumab (Perjeta®) in patients with metastatic HER2+ BC from the perspective of the health care system of Ukraine.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

При проведенні фармакоекономічного аналізу (ФЕА) керувалися нормативними документами МОЗ України щодо оцінки технологій охорони здоров'я [3]. Використано методи «витрати – ефективність» і «витрати – корисність» на ґрунті аналітичного моделювання за Марковим [3,4]. Моделювання проведено на основі рандомізованого багатоцентрового відкритого клінічного дослідження III фази CLEOPATRA [2]. Модель являє собою порівняння кількості років збереженого життя (life years gained-LYG) та кількості років якісного життя (quality adjusted life years-QALY), що можуть бути отримані при використанні у хворих на МРМЗ HER2+ альтернативних варіантів терапії першої лінії: схема PTD – пертузумаб (перша доза 840 мг, далі 420 мг) + трастузумаб (перша доза 8 мг/кг, далі 6 мг/кг) + доцетаксел (75 мг/м^2); схема TD – трастузумаб (перша доза 8 мг/кг, далі 6 мг/кг) + доцетаксел (75 мг/м^2).

Модель Маркова віддзеркалює перехід гіпотетичної когорти пацієнток (1000 осіб) через три стани здоров'я: «без прогресування» (БП), тобто без ознак захворювання після проведеної хіміотерапії, «прогресування» (П) і «смерть» (С). Популяцію моделі складають жінки з гістологічно підтвердженим метастатичним РМЗ із надмірною або посиленою експресією HER2. Марковський цикл (період часу між переходами пацієнток з одного стану до іншого) складає 3 тижні (відповідно до інтервалу проведення таргетної терапії пертузумабом). Усі пацієнтки входять у модель у стані «без прогресування» після проведеної ад'ювантної терапії. Кожен цикл вони можуть переходити із одного стану в інший, або залишатися в тому самому стані. Цей процес повторюється до тих пір, доки всі пацієнтки умовно не перейдуть до стану «смерть». Для визначення результатів терапії за різними схемами та витрати на лікування в довгостроковій перспективі взято термін спостереження 20 років. Імовірності переходу між різними станами після таргетної терапії за схемами PTD та TD наведено в таблиці 1.

Вони розраховані за результатами дослідження CLEOPATRA [2, 5]. Структура моделі наведена на рисунку 1.

Модель має такі припущення: пацієнтки, що знаходяться в стані БП, отримують одну із альтернативних схем таргетної терапії (PTD або TD) до моменту прогресування максимально протягом року; при прогресуванні захворювання пацієнтки одержують другу лінію хіміотерапії (ХТ); у разі відсутності ефекту

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

The pharmacoeconomic analysis (FEA) was carried out in accordance with the regulations of the Ministry of Health of Ukraine on assessing health care technologies [3]. Cost-effectiveness and cost-utility methods based on Markov analytical modelling (Markov model) were applied [3,4]. The modelling was performed following a randomized multicenter open clinical study of CLEOPATRA phase III [2]. The model is a comparison of life years gained (LYG) and quality adjusted life years (QALY) that can be obtained when administering alternative frontline therapy to patients with MBC HER2+: PTD scheme – pertuzumab (first dose is 840 mg, then 420 mg) + trastuzumab (first dose is 8 mg/kg, then 6 mg/kg) + docetaxel (75 mg/m^2); TD scheme – trastuzumab (first dose is 8 mg/kg, then 6 mg/kg) + docetaxel (75 mg/m^2).

Markov model provides insight into passing through three health statuses by a hypothetical patient cohort (1000 people) such as "no progression" (NP), i. e no disease markers after chemotherapy, "progression" (P) and "death" (D). The model population is represented by women with histologically verified metastatic breast cancer with excessive or increased HER2 expression. Markov cycle (the period between passing from one status to another) is 3 weeks (according to the interval of targeted therapy with pertuzumab). All patients enter the model in "no progression" status after adjuvant therapy. Each cycle they can pass from one status to another, or remain in the same status. This process is recurring until all patients conditionally reach "death" status. In order to make an assessment of the therapy outcomes according to different schemes and the cost of treatment in the long run, the observation period of 20 years is taken. The probabilities of passing different statuses forth and back after targeted therapy according to PTD and TD schemes are presented in Table 1.

They have been calculated with due regard for CLEOPATRA findings [2,5]. The model structure is shown on Fig.1.

The model has the following assumptions: patients who are in NP state receive one of the alternative schemes of targeted therapy (PTD or TD) until the moment of progression, maximum within one year; as the disease progresses, patients receive a second line of chemotherapy (CT); in case there is no effect of CT second line, palliative therapy, which is common in international cancer practice, is administered [6]. The second line scheme corresponds to the basic principle of sequential CT in progression of breast cancer − pharmaceuticals should be

Таблиця 1. Вірогідність переходу між різними Марковськими станами в групах PTD та TD
Table 1. Probability of passing through different Markov statuses in PTD and TD groups

Стан, з якого здійснюється перехід FROM status	Стан, до якого здійснюється перехід TO status					
	Без прогресування No progression		Прогресування Progression		Смерть Death	
	PTD	TD	PTD	TD	PTD	TD
Без прогресування No progression	0,99182	0,98799	0,00698	0,01025	0,001198	0,001762
Прогресування Progression	0	0	0,9982	0,9974	0,0018	0,0026



Рис. 1. Структура моделі Маркова
Fig. 1. Markov model structure

від другої лінії ХТ – загальноприйняту в міжнародній онкологічній практиці паліативну терапію [6]. Схема другої лінії відповідає основному принципу послідовної ХТ при прогресуванні РМЗ − зміна ЛП має проводитися з урахуванням механізму дії на процес росту пухлини. Тож після таргетних ЛП, а саме трастузумабу, рекомендоване застосування схем із лапатинібом та капецитабіном [7, 8].

При проведенні ФЕА методом «витрати – ефективність» як критерій ефективності застосовували кількість LYG, яку визначали за формулою:

LYG (t) = K (t)/1000,

де LYG (t) – LYG у рік лікування t; K (t) – кількість пацієнток, що вижили, з тих, що входять у модель у рік лікування t [9].

Кількість пацієнток з умовної когорти 1000 осіб, що вижили в рік лікування t, розраховували за формулою:

Kt = K1 (t) + K2 (t) + K3 (t) + K4 (t),

де K (t) – кількість пацієнток, що вижили, з тих, що входять у модель у рік лікування t; K1 (t), K2 (t) – кількість пацієнток, що вижили, у станах «БП» та «П» у рік лікування t.

При ФЕА методом «витрати – корисність» критерієм корисності був показник QALY, що враховує кількість років збереженого життя з поправкою на їх якість [9]. Коефіцієнт якості життя пацієнток із РМЗ у різних станах здоров'я визначали на підставі опублікованих даних [10].

Структура витрат визначена відповідно до чинного Протоколу [7]. Враховані прямі медичні витрати, а саме: вартість лікарських препаратів (ЛП), що входять до альтернативних схем таргетної терапії; вартість медичних послуг процедури введення ЛП; витрати на госпіталізацію/денний стаціонар; вартість корекції побічних явищ таргетної терапії. Частота побічних явищ, що потребують лікування (III–IV ступеня), для альтернативних схем визначалася відповідно до опублікованих даних рандомізованих досліджень [2, 11]. Також згідно з положенням Протоколу та інструкцій до ЛП вважалося наступне: тестування на експресію HER2 було проведене до початку таргетної терапії; процедура введення ЛП, що входять до складу альтернативних схем терапії, changed taking into account the mechanism of action on the tumor growth process. Thus, after targeted pharmaceuticals, namely trastuzumab, the schemes with lapatinib and capecitabine are recommended [7, 8].

When performing FEA by means of cost-effectiveness method, LYG amount was used as an efficiency criterion, being calculated according to the formula:

LYG (t) = K (t)/1000

where LYG (t) is LYG in the year of treatment t; K (t) is the number of survived patients out of those included in the model in the year of treatment t [9].

The number of patients from the conditional cohort of 1000 survivors in the year of treatment t was calculated according to the formula:

Kt = K1 (t) + K2 (t) + K3 (t) + K4 (t)

where K (t) is the number of survived patients out of those included in the model in the year of treatment t; K1 (t), K2 (t) is the number of patients who survived in NP and P statuses in the year of treatment t.

In FEA, carried out via the cost-utility method, the utility criterion was QALY indicator, taking into account life years gained, adjusted for their quality [9]. The coefficient of quality of life of patients with BC in different health statuses was counted based in the published data [10].

The cost structure has been defined in accordance with the current Protocol [7]. Direct medical costs were included, that is: the cost of pharmaceuticals included into alternative schemes of targeted therapy; the cost of medical services on administering the drugs; hospitalization/in-patient facility; the cost of correcting side effects of targeted therapy. The frequency of adverse effects that should be treated (degree III–IV) for alternative schemes was assessed according to the published data on randomized trials [2, 11]. Also, in accordance with the Protocol regulations and the drug leaflets, the following was considered: testing for HER2 expression had already been performed before the onset of targeted therapy; the procedure of introduction of pharmaceuticals included into alternative treatment schemed took 3–24 hours for infusion and mandatory hospitalizing to a specialized in-patient department [12–14]; subcutaneous administration of trastuzumab was possible as outpatient/inpatient facility procedure [14]; patients should undergo cardiac

потребує 3–24 год для проведення інфузії та обов'язкової госпіталізації в спеціалізований стаціонар [12–14]; підшкірне введення трастузумабу можливе в амбулаторних умовах/денному стаціонарі [14]; під час лікування трастузумабом пацієнту необхідно проводити кардіомоніторинг; пацієнти в стані БП потребують обстеження онколога раз на рік, з ознаками прогресування – щомісяця.

Вартість ЛП визначалася відповідно до Реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 09.12.2020 [15]. Вартість діагностичних та лікувальних процедур визначалася згідно з наявними у вільному доступі прейскурантами платних медичних послуг, що надаються ліцензованими медичними установами [16, 17]. Відповідно до міжнародних рекомендацій при розрахунках загальних витрат застосовували дисконтування на рівні 3 % щорічно.

Аналіз чутливості результатів проведено до зміни ціни ЛП, що входять в альтернативні схеми таргетної терапії і до зміни ціни на пертузумаб.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати Марковського моделювання показали, що таргетна терапія з використанням пертузумабу забезпечує для однієї середньостатистичної пацієнтки з метастатичним HER2+ РМЗ додатково 1,74 LYG порівняно з альтернативною схемою терапії. Середня очікувана тривалість життя пацієнток, що отримують схему PTD, становить 15,69 року в порівнянні з 13,95 року у групі TD. Одночасно з подовженням терміну життя на фоні застосування схеми PTD підвищується його якість. Протягом аналізованого періоду пацієнтки в групі TD у середньому отримують 7,8 QALY, а в групі PTD − 9,24, тобто мають додатково 1,44 QALY.

Найбільш розповсюдженими критеріями ефективності терапії злоякісних новоутворень є загальна виживаність (OS) та виживаність хворих без ознак захворювання (DFS) протягом певного часу (1 рік, 5 років, 10 років). Результатами клінічних досліджень доведено, що DFS та OS залежать від рівня pCR (patological complete responce) – частоти досягнення повної відповіді пухлини на хіміотерапію (зникнення будь-яких ознак пухлинного процесу в результаті лікування) [18]. Використання пертузумабу в складі таргетної терапії надає можливість досягти більш високого рівня pCR у пацієнток із метастатичним HER2+ РМЗ [2, 11]. Саме цей факт пояснює позитивну різницю між головними кінцевими показниками ефективності досліджуваних альтернативних схем – більш високі значення LYG та QALY у групі, що отримали таргетну терапію з використанням пертузумабу в порівнянні зі схемою терапії TD.

Розрахунки витрат на альтернативні схеми таргетної терапії з урахуванням часового горизонту моделі 20 років показали, що таргетна терапія з додаванням пертузумабу, яка більш ефективна порівняно з терапією трастузумаб + доцетаксел, є суттєво дорожчою. У подальшому висока вартість схеми PTD дещо компенсується за рахунок зменшення витрат на другу лінію хіміотерапії та підтримуючу терапію. Використання схеми PTD дозволяє отримати за певний

monitoring during treatment with trastuzumab; patients in NP status should be examined by an oncologist once per year, with progression signs – monthly.

The cost of drugs was counted in accordance with the Register of wholesale prices for pharmaceuticals as of 09/12/2020 [15]. The cost of diagnostic and treatment procedures was determined following the available price lists of paid medical services provided by licensed medical institutions [16, 17]. According to international guidelines, discounting at the level of 3 % per year was applied when calculating total expenses.

Sensitivity analysis of the outcomes was carried out before the price of the drugs, included into the alternative schemes of targeted therapy, as well as pertuzumab price changed.

RESULTS AND DISCUSSION

Markov modelling findings have shown that targeted therapy with pertuzumab provides additional 1.74 LYG for one average patient with metastatic HER2+ breast cancer compared to the alternative regimen. The average life expectancy of patients receiving PTD scheme is 15.69 years compared to 13.95 years in the TD group. Along with prolonging life, associated with PTD scheme, its quality increases. During the analyzed period, patients in the TD group gain 7.8 QALY on average, while in the PTD group this is 9.24, in other words, they have extra 1.44 QALY.

The most common criteria of the effectiveness of treatment of malignancies are overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) for some specific period (1 year, 5 years, 10 years). Clinical findings have shown that DFS and OS depend on pCR (pathological complete response) level, i. e. the frequency of achieving a complete tumor response to chemotherapy (subsidence of any signs of tumor process due to treatment) [18]. Administering pertuzumab as a component of targeted therapy makes it possible to achieve higher levels of pCR in patients with metastatic HER2+ breast cancer [2,11]. This very fact explains a positive difference between the main endpoints of the effectiveness of alternative regimens under study, that is higher LYG and QALY values in the group that received targeted therapy with pertuzumab compared to TD regimen.

Calculating the cost of alternative targeted therapy schemes with due regard for the time horizon of the 20-year model has shown that targeted therapy with pertuzumab, which is more effective than trastuzumab + docetaxel therapy, is substantially more expensive. Further, the high cost of PTD regimen is somewhat offset by reducing the expenses for second-line chemotherapy and supportive therapy. PTD regimen makes it possible to achieve fewer relapses, breast metastases and deaths within some period of time, which is accompanied by reducing the cost of second-line and supportive therapy at the terminal disease stage, however, the overall average cost per patient in the PTD group is still higher than in the TD group (Table 2).

період меншої кількості рецидивів, метастазів РМЗ та смертей, що відповідно супроводжується зменшенням витрат на проведення другої лінії та підтримуючої терапії в термінальній стадії захворювання, але загальні середні витрати на одну пацієнтку в групі PTD все ж таки вищі, ніж у групі TD (табл. 2).

FEA differs from standard cost calculations by the fact that it not only compares the expenses for alternative treatment regimens, but also correlates these expenses with clinical effectiveness of the corresponding medical technologies. For this purpose, the cost-effectiveness ratio (CER) and the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) are assessed by the cost-effectiveness method.

Таблиця 2. Середні витрати на лікування однієї пацієнтки з метастатичним HER2+ раком молочної залози при використанні альтернативних схем таргетної терапії (перспектива 20 років)

Table 2. The average cost of treating one patient with metastatic HER2+ breast cancer using alternative targeted therapy regimens (20-year perspective)

Вид витрат Cost type	Схема PTD PTD regimen	Схема TD TD regimen	Δ між схемами PTD та TD Δ between PTD and TD regimens
Таргетна терапія Targeted therapy	1906415,2	663425,0	1242990,2
Друга лінія ХТ CT second line	53126,2	55503,6	–2377,4
Підтримуюча терапія Supportive therapy	8294,7	11062,4	–2767,8
Корекція побічної дії Side effect correction	220,2	194,3	25,9
Онкомоніторинг Oncological monitoring	2313,3	2332,4	–19,1
Загалом In total	1970369,6	732517,7	1237852,0

ФЕА відрізняється від звичайних розрахунків витрат тим, що не просто порівнює витрати на альтернативні схеми лікування, а співставляє ці витрати з клінічною ефективністю відповідних медичних технологій. З цією метою за методом «витрати – ефективність» визначається показник ефективності витрат CER (англ. *cost-effectiveness ratio*) та інкрементальний показник ефективності витрат ICER (англ. *incremental cost-effectiveness ratio*). Показник CER визначає витрати на одиницю ефективності медичної технології, що аналізується, а ICER показує витрати на додаткову одиницю ефективності при переході з менш ефективної на більш ефективну методику. Метод «витрати – корисність» дозволяє визначити показник CUR (англ. *cost-utility ratio*), що визначає витрати на одиницю корисності аналізованої медичної технології, та інкрементальний показник ICUR (англ. *incremental cost-utility ratio*), що показує витрати на додаткову одиницю корисності. У цьому дослідженні показник CER визначає вартість одного збереженого року життя (одного LYG), а показник CUR − вартість одного збереженого якісного року життя (одного QALY), відповідно показники ICER та ICUR − вартість одного додатково збереженого та якісного року життя у випадку, якщо пацієнтка з МРМЗ як першу лінію таргентої терапії замість схеми TD буде отримувати схему PTD. Результати розрахунків фармакоекономічних показників представлено в таблиці 3.

Дані, наведені в таблиці 3, показують, що обидві схеми таргетної терапії є досить вартісними, водночас схема PTD більш ефективна, ніж TD. Вартість одного додаткового року життя, який може отримати пацієнтка з метастатичним HER2+ РМЗ, якщо замість терапії за схемою TD буде отримувати схему PTD,

The CER determines the cost per unit of efficiency of the medical technology being analyzed, while the ICER shows the cost per additional unit of efficiency when switching from a less efficient method to a more efficient one. The cost-utility method makes it possible to determine the CUR (cost-utility ratio) that counts the cost per unit of utility of the analyzed medical technology, and the incremental cost-utility ratio (ICUR) that shows the cost per additional unit of utility. In this study, the CER calculates the cost of one life year gained (one LYG), while the CUR counts the cost of one quality-adjusted life-year (one QALY); consequently, ICER and ICUR determine the cost of one additional life year gained and quality-adjusted life year if a patient with MBC receives PTD regime as the frontline of targeted therapy instead of TD regime. The calculation data of pharmacoeconomic indicators are presented in Table 3.

The data in Table 3 show that both targeted therapy regimens are quite expensive; at the same time, PTD regimen is more effective than TD one. The cost of 1 additional life year that a patient with metastatic HER2+ breast cancer can gain, undergoing PTD regimen therapy instead of TD regimen, is 710924.6 UAH, the cost of one additional quality-adjusted life-year is 861175.4 UAH.

At present, Ukraine has not defined the amount of funds, which for society is a conditional threshold “willingness to pay” for a new, more effective medical technology (more effective pharmaceutical). At the same time, worldwide this threshold is determined as the amount of triple GDP per capita. The ICER (cost of 1 additional life year) and ICUR (cost of 1 additional quality-adjusted life-year) incremental coefficients, determined by pharmacoeconomic analysis for targeted therapy of metastatic HER2+ breast cancer with pertuzumab

Таблиця 3. Фармакоекономічні показники при використанні альтернативних схем таргетної терапії у пацієнток із метастатичним HER2+ раком молочної залози (перспектива 20 років)

Table 3. Pharmacoeconomic indicators when using alternative schemes of targeted therapy in patients with metastatic HER2 + breast cancer (perspective 20 years)

Схема терапії Therapy regimen	Середні витрати на 1 пацієнтку Average cost per 1 patient	LYG	QALY	CER	CUR	ICER	ICUR
PTD	1 970 369,6	15,69	9,24	125 610,4	213 309,6	710 924,6	861 175,4
TD	732 517,7	13,95	7,80	52 528.0	93 915,7		

становить 710 924,6 грн, вартість одного додаткового року якісного життя − 861 175,4 грн.

На сьогодні в Україні не визначена сума коштів, що складає для суспільства умовний поріг «готовність платити» за нову, більш ефективну медичну технологію (більш ефективний лікарський препарат). Водночас у більшості країн світу цей поріг визначається у розмірі потрійного ВВП на душу населення. Визначені шляхом фармакоекономічного аналізу інкрементальні коефіцієнти ICER (вартість 1 додаткового року життя) та ICUR (вартість 1 додаткового року якісного життя) для таргетної терапії метастатичного HER2+ РМЗ з додаванням пертузумабу, у порівнянні зі схемою трастузумаб + доцетаксел менші, ніж умовний поріг «готовності платити», який за даними Міністерства фінансів України на першу половину 2020 р. склав 867 782 грн.

Аналіз чутливості результатів відносно коливань ціни на пертузумаб доводить, що при зменшенні ціни він стає більш економічно доцільним.

Нині наявні дані свідчать про високу клінічну ефективність використання у пацієнтів із метастатичним HER2 позитивним РМЗ таргетної терапії першої лінії з використанням пертузумабу. Висока клінічна ефективність стала аргументом для включення пертузумабу в сучасні міжнародні протоколи лікування пацієнтів із HER2 позитивним РМЗ у схеми неоад'ювантної терапії [19]. Оскільки пертузумаб (препарат «Пер'єта®») є достатньо новим лікарським засобом, тривалість спостереження за віддаленими результатами його використання при метастатичному HER2 позитивним РМЗ є ще недостатньою, щоб на ґрунті реальних клінічних даних визначати всі витрати, по'вязані з його використанням. Аналіз подальшого спостереження пацієнтів, що брали участь у дослідженні CLEOPATRA, підтверджує клінічну ефективність та переваги схеми з використанням пертузумабу протягом чотирьох років [11]. Нині проводяться подальші спостереження. Дані стосовно витрат, отриманих у результаті моделювання, можуть бути в подальшому скореговані на ґрунті додаткових досліджень.

ВИСНОВКИ

1. Таргетний препарат «Пертузумаб» є ефективним лікарським засобом при використанні у пацієнток із метастатичним HER2 позитивним РМЗ.

2. Схема терапії першої лінії пацієнток із метастатичним HER2+ РМЗ із додаванням пертузумабу

compared to the trastuzumab + docetaxel regimen, are lower than the conditional "willingness to pay" threshold, which according to the Ministry of Finance of Ukraine (the first half of 2020) is UAH 867782.

The analysis of sensitivity of the outcomes towards fluctuation of pertuzumab prices proves that as the price decreases, it becomes more cost-effective.

Currently available data suggest high clinical efficiency of providing targeted frontline therapy with pertuzumab to patients with metastatic HER2+ breast cancer. High clinical efficacy has been argued for including pertuzumab into current international treatment protocols for patients with HER2+ breast cancer into neoadjuvant therapy regimens [19]. Since pertuzumab (Perjeta) is rather new pharmaceutical, the long-term follow-up of metastatic HER2+ breast cancer cases with administering pertuzumab is still insufficient to determine all costs associated with its use based on real clinical data. The analysis of further follow-up of patients involved in CLEOPATRA study confirms the clinical efficacy and benefits of pertuzumab regimen for four years [11]. Further observations are currently being made. The cost data obtained via modeling can be later adjusted based on additional research.

CONCLUSIONS

1. Pertuzumab target drug is an effective pharmaceutical when administered to patients with metastatic HER2+ breast cancer.

2. The frontline therapy regimen for patients with metastatic HER2+ breast cancer with pertuzumab being

у порівнянні зі схемою трастузумаб + доцетаксел потребує більших витрат, водночас дозволяє досягти кращих результатів – у перспективі 20 років забезпечує в середньому додатково 1,74 року життя та 1,44 QALY.

3. Фармакоекономічний аналіз на ґрунті моделювання за методом Маркова та розрахунків методами «витрати – ефективність» та «витрати – корисність» дозволяє вважати додавання пертузумабу (препарат «Пер'єта®») до схеми таргетної терапії першої лінії трастузумаб + доцетаксел у пацієнток з метастатичним HER2 позитивним РМЗ економічно доцільною медичною технологією в чинних умовах охорони здоров'я України.

included is more expensive in comparison with trastuzumab + docetaxel regimen; at the same time it makes it possible to achieve better results, i. e. to provide on average extra 1.74 life years and 1.44 QALY in 20-year perspective.

3. Pharmacoeconomic analysis based on Markov model and cost-effectiveness and cost-benefit calculations make it possible to consider pertuzumab (Perjeta®) included into frontline targeted therapy regimen of trastuzumab + docetaxel in patients with metastatic HER2+ breast cancer as an economically feasible medical technology under current health care conditions in Ukraine.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. 1. Національний канцер-реєстр України. URL: https://unci.org.ua/spetsialistam/nacionalnij-kancer-reyestr/
2. Swain M., Kim S-B., Cortes J. et al. Overall survival benefit with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA, a randomised Phase 3 study. *The lancet oncology*. 2013. Vol. 14(6). P. 461–471.
3. Керівна настанова із оцінки технологій охорони здоров'я. Київ-МОЗ. 2018. 54 с.
4. Ademi Z., Kim H., Zomer E., Reid C., Hollingsworth B. Overview of pharmacoeconomic modelling methods. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2012. Vol. 75(4). P. 944–950.
5. Durkee B., Qian Y., Pollom E. L. et al. Cost-Effectiveness of Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Journal of clinical oncology*. 2016. Vol. 34(9). P. 902–909.
6. Cleary J., Ddungu H., Distelhorst S. R. et al. Supportive and palliative care for metastatic breast cancer: Resource allocations in low- and middle-income countries. A Breast Health Global Initiative 2013 consensus statementq. *The Breast*. 2013. Vol. 22. P. 616–627.
7. Рак молочної залози. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 396 від 30.06.2015.
8. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer. Version 2. 2017 201 p. URL: http://oncolife.com.ua/doc/nccn/NCCN_Breast_Cancer.pdf
9. Lidgren M. Health Economics of Breast Cancer. 2007. 78 p.
10. Lloyd A., Nafees B., Narewska J., Dewilde S., Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *British Journal of Cancer*. 2006. Vol. 95(6). P. 683–690. DOI: https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603326
11. Swain M., Baselga J., Kim S. et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015. Vol. 372. P. 724–734.
12. Доцетаксел. Інструкція для медичного застосування. Наказ МОЗУ № 503 від 09.07.2012 р. URL: http://mozdocs.kiev.ua

REFERENCES

1. National Cancer Registry of Ukraine. (In Ukrainian). URL: https://unci.org.ua/spetsialistam/nacionalnij-kancer-reyestr/
2. Swain M, Kim S-B, Cortes J et al. Overall survival benefit with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA, a randomised Phase 3 study. *The lancet oncology*. 2013;14(6):461–71. (In English).
3. Guidelines for Health Technology Assessment. Kyiv-Ministry of Health. 2018;54. (In Ukrainian).
4. Ademi Z, Kim H, Zomer E, Reid C, Hollingsworth B. Overview of pharmacoeconomic modelling methods. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;75(4):944–50. (In English).
5. Durkee B, Qian Y, Pollom EL et al. Cost-Effectiveness of Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Journal of clinical oncology*. 2016;34(9):902–9. (In English).
6. Cleary J, Ddungu H, Distelhorst SR et al. Supportive and palliative care for metastatic breast cancer: Resource allocations in low- and middle-income countries. A Breast Health Global Initiative 2013 consensus statementq. *The Breast*. 2013;22:616–27. (In English).
7. Breast cancer. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care. Approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine № 396 dated 30.06.2015. (In Ukrainian).
8. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer. Version 2. 2017;201. (In English). URL: http://oncolife.com.ua/doc/nccn/NCCN_Breast_Cancer.pdf
9. Lidgren M. Health Economics of Breast Cancer. 2007;78. (In English).
10. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *British Journal of Cancer*. 2006;95(6):683–90. (In English). DOI: https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603326
11. Swain M, Baselga J, Kim S et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;372:724–34. (In English).
12. Docetaxel. Instructions for medical use. Order of the Ministry of Health № 503 dated 09.07.2012. (In Ukrainian). URL: http://mozdocs.kiev.ua

13. Пер'єта. Інструкція для медичного застосування. Наказ МОЗУ № 1389 від 22.12.2016 р. URL: http://mozdocs.kiev.ua
14. Герцептін. Інструкція для медичного застосування. Наказ МОЗУ № 685 від 07.07.2016 р. URL: http://mozdocs.kiev.ua
15. Реєстр оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 09.12.2020. URL: https://moz.gov.ua/uploads/5/27590-dn_2841_09_12_2020_dod_3.pdf
16. Прейскурант на медицинские услуги. Сестринские процедуры. URL: http://zds.com.ua/medicine/prices
17. Тарифи на платні медичні послуги, які надаються на договірних засадах у Клінічній лікарні «Феофанія» Державного управління справами. URL: https://feofaniya.org/wp-content/uploads/2019/11/price.pdf
18. Bonnefoi H., Litière S., Piccart M. et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *Annals of oncology*. 2014. Vol. 25(6). P. 1128–1136.
19. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer. Version 2. 2017. 201 p. URL: http://oncolife.com.ua/doc/nccn/NCCN_Breast_Cancer.pdf

13. Periet. Instructions for medical use. Order of the Ministry of Health № 1389 dated 22.12.2016. (In Ukrainian). URL: http://mozdocs.kiev.ua
14. Herceptin. Instructions for medical use. Order of the Ministry of Health № 685 dated 07.07.2016. (In Ukrainian). URL: http://mozdocs.kiev.ua
15. Register of wholesale prices for medicines as of 09.12.2020. (In Ukrainian). URL: https://moz.gov.ua/uploads/5/27590-dn_2841_09_12_2020_dod_3.pdf
16. Price list for medical services. Nursing procedures. (In Russian). URL: http://zds.com.ua/medicine/prices
17. Tariffs for paid medical services provided on a contractual basis in the Clinical Hospital «Feofania» of the State Administration. (In Ukrainian). URL: https://feofaniya.org/wp-content/uploads/2019/11/price.pdf
18. Bonnefoi H, Litière S, Piccart M et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *Annals of oncology*. 2014;25(6):1128–36. (In English).
19. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer. Version 2. 2017;201. (In English). URL: http://oncolife.com.ua/doc/nccn/NCCN_Breast_Cancer.pdf

Перспективи подальших досліджень

Подальші фармакоекономічні дослідження дозволять економічно обґрунтувати необхідність застосування найсучасніших, але й найдорожчих препаратів.

Prospects for further research

Further pharmacoeconomic research will make it possible to commercially substantiate the need for the most modern and at the same time the most expensive medicine.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Funding information

Financed by the state budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Мужичук Олексій Володимирович – доктор медичних наук, професор кафедри онкології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: alexmuzhychuk@gmail.com

моб.: +38 (050) 583-05-26.

Внесок автора: *аналіз отриманих результатів та ефективності використаних препаратів, коригування виконаної роботи.*

INFORMATION ON THE AUTHORS

Muzhychuk Oleksii Volodymyrovych – Doctor of Medical Sciences, Professor of Oncology Department of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: alexmuzhychuk@gmail.com

tel.: +38 (050) 583-05-26.

Author contributions: *analyzing the obtained outcomes and the efficiency of administered medicine, adjusting the study performed.*

Бездітко Наталія Володимирівна – доктор медичних наук, професор кафедри фармакоекономіки Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Валентинівська, буд. 4, м. Харків, Україна, 61168;

e-mail: bezdetkofarm@gmail.com

моб.: +38 (050) 615-75-02.

Внесок автора: *статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів та ефективності використаних препаратів.*

Bezditko Nataliia Volodymyrivna – Doctor of Medical Sciences, Professor of Pharmacoeconomics Department of National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine; 4, Valentynivska Str., Kharkiv, Ukraine, 61168;

e-mail: bezdetkofarm@gmail.com

tel.: +38 (050) 615-75-02.

Author contributions: *statistical data processing, analyzing the obtained outcomes and the efficiency of administered medicine.*

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.32-44
УДК: 616.65-006.6-085.849.1

Чинники, що визначають ефективність променевої терапії раку передміхурової залози

Столярова О. Ю.[1], ORCID: 0000-0002-3975-397X, e-mail: korifei1985@gmail.com
Палій М. І.[1], ORCID: 0000-0002-9645-0801, e-mail: korifei1985@gmail.com
Думанський Ю. В.[2], ORCID: 0000-0003-2293-0869, e-mail: oncologdopc@gmail.com
Синяченко О. В.[3], ORCID: 0000-0003-4201-5166, e-mail: synyachenko@ukr.net
Єрмолаєва М. В.[3], ORCID: 0000-0002-6429-0612, e-mail: synyachenko@ukr.net
[1] *Національний інститут раку Міністерства охорони здоров'я України, Київ, Україна*
[2] *Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького Національної академії наук України, Київ, Україна*
[3] *Донецький національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Лиман, Україна*

Factors determining the efficacy of radiotherapy for prostate cancer

Stolyarova O. Y.[1], ORCID: 0000-0002-3975-397X, e-mail: korifei1985@gmail.com
Paliy M. I.[1], ORCID: 0000-0002-9645-0801, e-mail: korifei1985@gmail.com
Dumansky Y. V.[2], ORCID: 0000-0003-2293-0869, e-mail: oncologdopc@gmail.com
Synyachenko O. V.[3], ORCID: 0000-0003-4201-5166, e-mail: synyachenko@ukr.net
Yermolayeva M. V.[3], ORCID: 0000-0002-6429-0612, e-mail: synyachenko@ukr.net
[1] *National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine*
[2] *R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology National Academy of Sciences of Ukraine of Ukraine, Kyiv, Ukraine*
[3] *Donetsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Lyman, Ukraine*

Ключові слова:
рак, передміхурова залоза, лікування, променева терапія.

Для цитування:
Столярова О. Ю, Палій М. І., Думанський Ю. В., Синяченко О. В., Єрмолаєва М. В. Чинники, що визначають ефективність променевої терапії раку передміхурової залози. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021. Т. XXIX. № 1. С. 32–44. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.32-44

Для кореспонденції:
Палій Максим Ігорьович
Національний Інститут раку Міністерства охорони здоров'я України;
вул. М. Ломоносова, буд. 33/43, м. Київ, Україна, 03022;
e-mail: korifei1985@gmail.com

© *Столярова О. Ю, Палій М. І., Думанський Ю. В., Синяченко О. В., Єрмолаєва М. В., 2021*

РЕЗЮМЕ

Актуальність. У структурі онкологічної патології у чоловіків рак передміхурової залози (РПЗ) посідає перше місце, при цьому є другою за частотою причиною смерті від злоякісних новоутворень, а п'ятирічний показник виживаності складає 30 %.

Мета роботи – оцінити ефективність ПТ у хворих на РПЗ і виокремити клініко-лабораторні фактори, що її визначають.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 195 чоловіків з РПЗ віком від 52 до 82 років, тривалість якого від моменту діагностики захворювання склала в середньому 3 роки. Параметри критерію Глісона в середньому дорівнювали 6 балам, співвідношення периферичної й центральної форми пухлини – 3:1, аденокарциному діагностовано в 94 % випадків, гігантоклітинну карциному – у 6 %.

Результати та їх обговорення. У середньому за 2,5 року після радикальної простатектомії на тлі різних методів ПТ рецидивування неоплазми спостерігається у 40 % від кількості хворих на РПЗ, що пов'язане з вихідними показниками критерію Глісона, формою, локалізацією та поширеністю пухлинного процесу, наявністю коморбідної папілярної карциноми сечового міхура, метастазів у лімфатичних вузлах, віддалених внутрішніх органах і скелеті, а від потужності й спрямованості променевого впливу залежать такі ускладнення радіотерапії, як дерматит, полінейропатія, гострі судинна недостатність та тубулоінтерстиціальний нефрит.

Висновки. Необхідна розробка медичної технології ПТ хворих на РПЗ, спрямована на зниження дії прогностично несприятливих чинників лікування.

Keywords:
cancer, prostate gland, treatment, radiation therapy.

For citation:
Stolyarova OY, Paliy MI, Dumansky YV, Synyachenko OV, Yermolayeva MV. Factors determining the efficacy of radiotherapy for prostate cancer. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2021;29(1): 32–44. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.32-44

For correspondence:
Paliy Maksim Ihorovych National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine;
33/43, Lomonosov Str., Kyiv, Ukraine, 03022;
e-mail: korifei1985@gmail.com

© *Stolyarova O. Y., Paliy M. I., Dumansky Y. V., Synyachenko O. V., Yermolayeva M. V., 2021*

ABSTRACT

Background. Prostate cancer (PC) ranks first in the structure of oncological pathology in men, being the second leading cause of cancer death and having 30 % as the five-year survival rate. Radiation therapy (RT) for prostate cancer has great potential for enhancement.

Purpose – to evaluate the efficacy of RT in patients with prostate cancer and highlight the clinical and laboratory factors determining it.

Materials and methods. The study enrolled 195 men with prostate cancer aged 52 to 82 years. The duration from the moment of diagnosis of the disease averaged 3 years. The Gleason score parameters were 6 points on average, the ratio of peripheral to central tumor form was 3:1, adenocarcinoma was diagnosed in 94 % of cases, giant cell carcinoma – in 6 %.

Results. On average, recurring neoplasm is observed in 40 % of the patients with prostate cancer 2.5 years after radical prostatectomy combined with different methods of radiation therapy, which is associated with the initial indicators of the Gleason score, shape, localization and expansion of the tumor process, the presence of comorbid papillary carcinoma of the urinary bladder, metastases in the lymph nodes, distant viscera and the skeleton, while the power and direction of radiation exposure influence such radiotherapy complications as dermatitis, polyneuropathy, acute vascular insufficiency and tubulointerstitial nephritis.

Conclusions. Developing the medical technology for RT in patients with prostate cancer to reduce the effect of prognostically unfavorable treatment factors is essential.

Рукопис надійшов *Manuscript was received* 20.08.2020	Отримано після рецензування *Received after review* 10.11.2020	Прийнято до друку *Accepted for printing* 12.01.2021

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Робота виконана як частина науково-дослідної роботи Національного інститут раку «Визначити шляхи зменшення інвалідизації хворих з локалізованим раком нирки на основі розробки та оптимізації інноваційних методів діагностики неоад'ювантної таргетної терапії та хірургічного лікування» (номер державної реєстрації: 0118U003727, шифр теми: ВН.14.01.07.178-18, прикладна, термін виконання: 2018–2020, керівник – завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології, д-р мед. наук, професор Стаховський Е. О.).

ВСТУП

У структурі онкологічної патології у чоловіків рак передміхурової залози (РПЗ) посідає перше місце [1, 2], при цьому є другою за частотою причиною смерті від злоякісних новоутворень, а п'ятирічний показник виживаності складає 30 % [3, 4]. Захворюваність та смертність від РПЗ в усьому світі щорічно зростають, що визначає актуальність проблеми [5, 6].

Загальноприйнятим стандартом лікування пацієнтів із локалізованим РПЗ є радикальна простатектомія і подальша променева терапія (ПТ) [7]. Використання ПТ при РПЗ дозволяє скоротити кількість метастазів [8, 9], але у частини хворих ефективність залишається незадовільною, розвиваються несприятливі променеві реакції, що потребує удосконалення радіотерапевтичних заходів [10, 11].

Connection with scientific programs, plans and topics

The study has been carried out as a fragment of the research project of National Cancer Institute "Determining the approaches aimed to reduce disability of patients with localized kidney cancer on the basis of development and improvement of innovative diagnostic techniques of neoadjuvant targeted therapy and surgical treatment" (state registration No: 0118U003727, research project code: BH.14.01.07.178-18, applied, period for performance: 2018–2020; led by Head of Research Unit of Plastic and Reconstructive Oncourology, Doctor of Medical Science, Professor Stakhovskyi E. O.).

INTRODUCTION

Prostate cancer (PC) ranks first [1, 2] in the structure of oncological pathology in men, being, at the same time, the second leading cause of cancer death [3, 4]. Prostate cancer incidence and mortality rates tend to increase worldwide determining the urgency of the issue [5, 6].

The common standard of treating patients with localized PC is radical prostatectomy followed by radiation therapy (RT) [7]. Radiation therapy in PC makes it possible to reduce the number of metastases [8, 9], however, in some patients the effectiveness is unsatisfactory along with developing adverse radiation reactions, so this necessitates the enhancement of radiotherapy [10, 11].

Мета роботи – оцінити ефективність ПТ у хворих на РПЗ і виокремити клініко-лабораторні фактори, що її визначають.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хворі перебували на обстеженні та лікуванні в Національному інституті раку (Київ). У дослідження залучено пацієнтів, яким виконано простатектомію, але обстеження здійснено до оперативного втручання. Критеріями виключення були хворі зі стадією патологічного процесу менше 2-ї. Під спостереженням перебували 195 чоловіків із РПЗ віком від 52 до 82 років (у середньому (66,3 ± 6,89) років). Тривалість захворювання з моменту діагностики склала від 5 міс. до 17 років (у середньому 3,2 ± 0,19 року). Співвідношення pT2a, pT3a, pT3c, pT4, pT2b, pT3, pT2c, pT3b, pT2 стадій РПЗ склало 1:1:1:2:3:5:7:7:9. Показники pN1, pN2 і pN3, відповідно, виявлені у 22 %, 9 % і 8 % обстежених, pM1 і pM2 – у 26 % і 17 %. Параметри критерію Глісона (GS) були 6,4 ± 0,08 балу. Співвідношення периферичної та центральної форми РПЗ склало 3:1, локалізацію пухлини в задньому відділі простати встановлено в 56,9 % випадків, у бічних – в 36,9 %, у передньому – в 6,2 %. Аденокарциному діагностовано у 93,9 % від кількості обстежених хворих, гігантоклітинну карциному – у 6,2 %. Метастази в лімфатичних вузлах виявлено у 38,5 % хворих, у віддалених органах – у 18,6 %, у скелеті – в 28,0 %. Коморбідні додаткові пухлини в обстежених хворих на РПЗ були такими: папілярна карцинома сечового міхура мала місце в 3,1 % спостережень, світлоклітинна карцинома нирки – у 2,6 %, аденокарцинома грудної залози – у 1,0 %, плоскоклітинний рак шкіри – у 0,5 %.

Діагностика РПЗ і його метастазів базувалася на клінічних, лабораторних, променевих (рентгенологічних, комп'ютерно-томографічних, сонографічних), фіброскопічних, цитологічних (гістологічних) методах дослідження. Використовували апарати Multix-Compact-Siemens (Німеччина), Somazom-Emotion-6-Siemens (Німеччина), Gygoscan-Intera-Philips (Нідерланди), Envisor-Philips (Нідерланди). Рівні пухлиноасоційованих маркерів у сироватці крові вивчали таким чином: простатичний специфічний антиген (PSA), тестостерон (TS) і лютеїнізуючий гормон (лютропін – LT) – імунохімічним аналізом із використанням аналізатора Cobas-6000 та тест-системи Roche-Diagnostics (Швейцарія); активність кислої простатичної фосфатази (APP) і вміст інсуліноподібного фактора росту 1 (ISF) – імуноферментним аналізом (рідер PR2100-Sanofi diagnostic pasteur, Франція) із тест-системою Immulite-Siemens-AG (Німеччина); активність глікозилгідролази (GH) й лужної фосфатази (AP) – за допомогою біохімічного аналізатора Olympus-AU640 (Японія).

Оцінювали GS, ступінь диференціації РПЗ (GDT) та його стадію (STT), підраховували інтегральний індекс тяжкості пухлинного процесу (IWT) за формулою: IWT = [(T + 2N + 3M) × GS]:d, де T – міжнародний показник характеру первинної пухлини; N – міжнародний показник груп метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів; M – сума груп метастазів

Purpose – to evaluate the efficacy of RT in patients with prostate cancer and highlight the clinical and laboratory factors that determine it.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

The patients underwent examination and treatment at National Cancer Institute (Kyiv). The study involved the patients who had prostatectomy performed, however the examination was carried out before surgery. The withdrawal criteria were the patients with pathological processes of the stage less than 2. One hundred and ninety-five patients with PC, aged 52 to 82 years (average age 66.3 ± 6.89), were under medical observation. The duration from the moment of the disease being diagnosed ranged from 5 months up to 17 years (3.2 ± 0.19 years on average). The ratio of pT2a, pT3a, pT3c, pT4, pT2b, pT3, pT2c, pT3b, pT2 PC stages was 1:1:1:2:3:5:7:7:9. The indices pN1, pN2 and pN3 were found, respectively, in 22 %, 9 % and 8 % of the examined individuals, pM1 and pM2 – in 26 % and 17 % of them. Gleason score (GS) was 6.4 ± 0.08 points. The ratio of peripheral tumor form to the central one was 3:1; a tumor was detected in the posterior area of the prostate in 56.9 % of cases, in the lateral area – in 36.9 %, in the anterior one – in 6.2 %. Adenocarcinoma was diagnosed in 93.4 % of cases, and giant cell carcinoma in 6.2 %. Lymph node metastases were detected in 38.5 % of patients, distant organ metastases – in 18.6 %, skeleton metastases – in 28.0 %. Comorbid additional tumors in the examined PC patients were the following: papillary bladder carcinoma in 3.1 % of cases, clear cell renal adenocarcinoma in 2.6 %, breast adenocarcinoma in 1.0 %, squamous cell skin cancer in 0.5 %.

Diagnosing prostate cancer and its metastases was based on clinical, laboratory, radiological (X-ray, computed tomography, sonography), fibroscopic and cytological (histological) diagnostic techniques. Multix-Compact-Siemens (Germany), Somazom-Emotion-6-Siemens (Germany), Gygoscan-Intera-Philips (the Netherlands), Envisor-Philips (the Netherlands) devices were used. The tumor-associated marker levels in serum were assessed as follows: prostate specific antigen (PSA), testosterone (TS) and luteinizing hormone (lutropin, LT) – via immunochemical analysis using a Cobas-6000 analyzer and Roche-Diagnostics test-system (Switzerland); prostate acid phosphatase (PAP) activity and insulin-like growth factor 1 (ISF) content – via enzyme immunoassay (reader PR2100-Sanofi diagnostic pasteur, France) with Immulite-Siemens-AG test system (Germany); activity of glycosyl hydrolase (GH) and alkaline phosphatase (AP) – by means of Olympus-AU640 biochemical analyzer (Japan).

Gleason score, PC differentiation degree and its stage (STT) were assessed along with calculating the integrated index of tumor severity (IWT) according to the formula IWT = [(T + 2N + 3M) × GS]:d, where T is an international parameter of primary tumor; N is an international parameter of groups of metastatic involvement of the regional lymph nodes; M is the total of metastasis groups in distant organs; d is duration of a disease. STT was (3.0 ± 0.07) RU (relative units), GDT – (2.5 ± 0.05) points, IWT – (17.2 ± 1.18) RU. As a control group, 30 apparently healthy men aged 50 to 73 years (average age: 64.7 ± ± 2.52) were examined.

у віддалених органах; d – тривалість захворювання. Показник STT склав (3,0 ± 0,07) у. о., GDT – (2,5 ± 0,05) балів, IWT – (17,2 ± 1,18) в. о. Для контролю обстежено 30 практично здорових чоловіків віком від 50 до 73 років (у середньому (64,7 ± 2,52) років).

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень виконано загальновизнаними методами за допомогою комп'ютерного варіаційного, непараметричного, кореляційного, одно- (ANOVA) й багатофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсійного аналізу (програми Microsoft-Excel та Statistica-Stat-Soft-6, США). Оцінювали середні значення (M), їх стандартні похибки (SE) й відхилення (SD), критерії параметричної кореляції Пірсона (r) і непараметричної Кендалла (τ), однофакторного дисперсійного аналізу (D), однорідності дисперсії Брауна – Форсайта (BF) та Уїлкоксона – Рао (WR), відмінностей Стьюдента (t) і Макнемара – Фішера (χ^2), а також достовірність статистичних показників (p). Визначали рівень п'ятирічної виживаності хворих (St) за актуріальним методом Каплана – Мейера. У цьому дослідженні за критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали за 0,05.

The findings were statistically processed by means of well-recognized methods of computer variation, nonparametric, correlation, one- (ANOVA) and multifactor (ANOVA/MANOVA) analysis (Microsoft-Excel and Statistica-Stat-Soft-6, USA). We made an assessment of mean values (M), standard errors (SE) and standard deviations (SD) of those, Pearson (r) parametric correlation criteria and Kendall (τ) non-parametric ones, one-way ANOVA test (D), Brown – Forsythe (BF) and Wilcoxon – Rao (WR) variance homogeneity, Student's (t) and McNemar – Fisher's (χ^2) differences, as well as the reliability of statistical measures (p). The five-year survival level of patients (St) was evaluated by means of the Kaplan – Meier actuarial method. In the study, the critical level of significance in testing statistical hypotheses was 0.05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Термін початку ПТ після встановлення діагнозу РПЗ у обстежених хворих у середньому склав (2,1 ± 0,15) року, а після виконаної простатектомії – (0,7 ± 0,11) року (у перші 3 міс. після операції опромінення розпочато у 70,8 % хворих). Звичайна гамма-терапія виконана у 80,0 % випадків (1-ша підгрупа), а на лінійному прискорювачі з енергією фотонів 6 МЕВ – у 20,0 % (2-га підгрупа), тобто співвідношення цих підгруп склало 4:1. У 1-й підгрупі доза опромінення була від 40 до 86 Гр (у середньому (73,0 ± 1,28) Гр), а у 2-й – від 60 Гр до 95 (93,5 ± 3,09) Гр), тобто на 28 % більша ($t = 6,87$; $p < 0,001$). У всіх хворих на РПЗ здійснювали променевий вплив на первинну пухлину, у 21,5 % із них – додатково на шляхи лімфотоку, у 4,6 % – на метастази.

У 39,5 % від кількості хворих в терміни 1–6 років після простатектомії (у середньому через (2,4 ± 0,18) року або (28,8 ± 2,16) міс.) виникли рецидиви РПЗ. За даними однофакторного дисперсійного аналізу на розвиток рецидивів пухлинного процесу впливали термін від початку встановлення діагнозу ($D = 5,70$; $p < 0,001$), показники pN ($D = 2,89$; $p = 0,010$), GS ($D = 2,76$; $p = 0,014$), форма (центральна, периферична) РПЗ ($D = 2,31$; $p = 0,036$), його локалізація в задній частині залози ($D = 2,68$; $p = 0,016$), проростання в пряму кишку ($D = 3,21$; $p = 0,005$), наявність гідронефрозу ($D = 2,50$; $p = 0,024$) і коморбідної папілярної карциноми сечового міхура ($D = 3,25$, $p = 0,004$). На терміни рецидивів раку після операції вплинули його локалізація в задній і бічних частинах (відповідно $D = 3,10$; $p = 0,014$ і $D = 3,19$; $p = 0,012$), показники pN ($D = 2,37$; $p = 0,048$) та рівень GS ($D = 3,21$; $p = 0,011$).

Розвиток рецидивів РПЗ залежить від наявності метастазів у лімфатичних вузлах ($D = 2,26$; $p = 0,040$) і скелеті ($D = 2,46$; $p = 0,026$), зокрема від метастазування в клубові ($D = 2,84$; $p = 0,012$), пахові ($D = 2,32$; $p = 0,035$), парадуоденальні ($D = 2,27$;

RESULTS AND DISCUSSION

The starting date of RT (radiation therapy) after diagnosing PC in examined patients averaged 2.1 ± 0.15 years, while after prostatectomy it was 0.7 ± 0.11 years (within three months after surgery, irradiation was initiated in 70.8 % of patients). Standard gamma therapy was performed in 80.0 % of cases (Subgroup 1), and with a photon energy of 6 Mev – in 20.0 % (Subgroup 2), in other words, the ratio of those subgroups was 4:1. In Subgroup 1, the irradiation dose was from 40 to 86 Gy (73.0 ± 1.28 Gy on average), and in Subgroup 2 it varied from 60 to Gy 95 (93.5 ± 3.09 Gy), i.e. 28 % higher ($t = 6.87$; $p < 0.001$). All patients with PC were exposed to radiation of the primary tumor, in 21.5 % of them – the lymph flow pathways were additionally irradiated, in 4.6 % – metastases.

39.5 % of patients, within 1–6 years after prostatectomy (on average after (2.4 ± 0.18) years or (28.8 ± 2.16 months)) had recurring PC. According to one-way variance analysis, the development of recurrences of the tumor process was influenced by the time interval from the onset of diagnosing the disease, ($D = 5.70$; $p < 0.001$), pN ($D = 2.89$; $p = 0.010$), GS ($D = 2.76$; $p = 0.014$), form (central, peripheral) of PC ($D = 2.31$; $p = 0.036$), its location in the posterior part of the gland ($D = 2.68$; $p = 0.016$), adhering to the rectum ($D = 3.21$; $p = 0.005$), hydronephrosis ($D = 2.50$; $p = 0.024$) and comorbid papillary carcinoma of the bladder ($D = 3;25$, $p = 0.004$). The term of cancer recurrence after surgery was impacted by its location in the posterior and lateral parts ($D = 3.10$; $p = 0.014$ and $D = 3.19$; $p = 0.012$, respectively), pN values ($D = 2.37$; $p = 0.048$) GS level ($D = 3.21$; $p = 0.011$).

The development of PC recurrence depends on appearing metastases in the lymph nodes ($D = 2.26$; $p = 0.040$) and skeleton ($D = 2.46$; $p = 0.026$), especially, metastasis in the iliac ($D = 2.84$; $p = 0.012$), inguinal ($D = 2.32$; $p = 0.035$), paraduodenal ($D = 2.27$; $p = 0.039$), paraaortic ($D = 3.03$; $p = 0.008$), cervical ($D = 4.18$;

p = 0,039), парааортальні (D = 3,03; p = 0,008), шийні (D = 4,18; p = 0,001), надключичні (D = 3,05; p = 0,007) і підключичні (D = 2,88; p = 0,010) лімфатичні вузли, хребет (D = 2,17; p = 0,048), стегнову кістку (D = 3,74; p = 0,002) та кульшовий суглоб (D = 11,38; p < 0,001), а також від метастазів у надниркову залозу (D = 2,18; p = 0,047).

p = 0.001), supraclavicular (D = 3.05; p = 0.007) and subclavicular (D = 2.88; p = 0.010) lymph nodes, spinal column (D = 2.17; p = 0.048), femur (D = 3.74; p = 0.002) and the hip joint (D = 11.38; p < 0.001), as well as on metastases in the adrenal gland (D = 2.18; p = 0.047).

Figure 1 shows lower five-year survival of PC patients with GS ≥ 7 points compared to other patients with

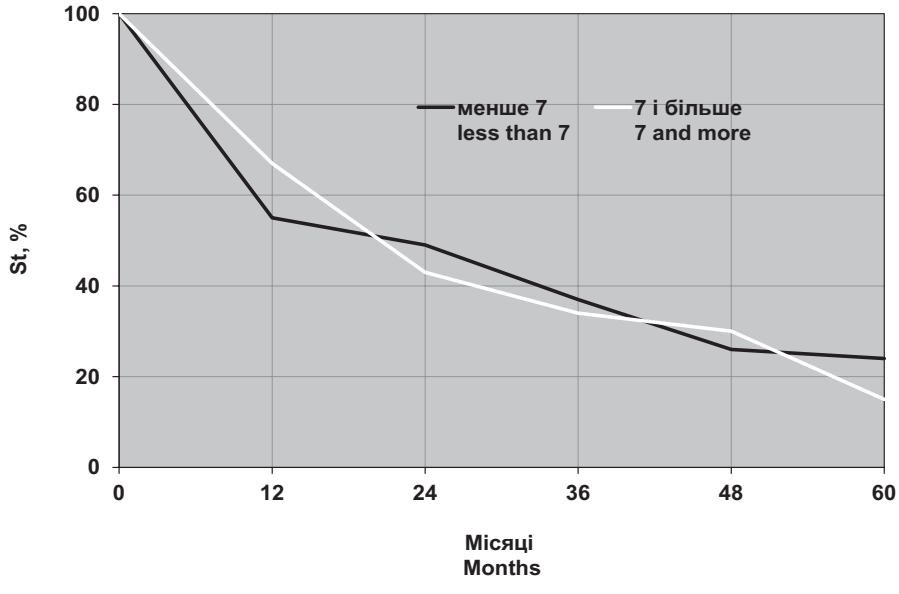


Рис. 1. Виживаність хворих на РПЗ із різним вихідним рівнем GS (%)

Fig. 1. Survival of PC patients with different baseline GS level (%)

На рисунку 1 бачимо меншу п'ятирічну виживаність хворих на РПЗ із GS < 7 балів порівняно з іншими пацієнтами при GS < 7 балів (відповідно 15 % і 24 %; χ^2 = 24,30, p < 0,001). Підкреслимо, що при GS 7 ≥ балів був вищим показник STT (t = 10,72, p < < 0,001), у 2,3 разу – IWT (t = 6,24, p < 0,001), у 2,5 разу частіше виявляли метастази у лімфатичних вузлах (χ^2 = 23,40, p < 0,001) і в 5,8 разу – у віддалених органах (χ^2 = 8,63, p = 0,003).

ПТ належить до основних методів лікування РПЗ. За даними літератури, співвідношення частоти виконуваних при РПЗ простатектомії, гормонотерапії (ГТ) і ПТ становить 1:2:3 [12]. У нашому дослідженні 84,6 % пацієнтів отримували ГТ, а з медикаментозних засобів у 32,7 % випадків використовували лейпролеїн (середня доза (4,9 ± 0,24) мг/доб), у 54,6 % – золадекс (16,1 ± 1,12) мг/доб), у 33,3 % – бікатеро (58,3 ± 2,56) мг/доб). Нами виявлено, що низька виживаність хворих на РПЗ без паралельної ГТ спостерігалася при більшим на 85 % IWT (t = 4,10, p < 0,001) і більш частим (на ¼) метастазуванням у лімфатичні вузли (χ^2 = 6,95, p = 0,008). Можна зробити висновок, що наявність метастазів у лімфовузлах є обов'язковою умовою для проведення ГТ. Гіпоандрогенні препарати стали засобами вибору першої лінії у хворих на РПЗ, однак у випадках такої тривалої ГТ пухлинний процес стає нечутливим до лікування і захворювання починає прогресувати [13]. Водночас ГТ здатна підвищувати результати ПТ РПЗ, збільшувати виживаність хворих [14].

Ми відібрали ті параметри ПТ, які одночасно мали вірогідні дисперсійні зв'язки Брауна – Форсайта

GS < 7 points (15 % and 24 %, respectively; χ^2 = 24.30, p < 0.001). It should be emphasized that in case GS ≥ 7 points, STT (t = 10.72, p < 0.001) was higher, 2.3-fold – IWT (t = 6.24, p < 0.001), 2.5-fold more frequent metastases in lymph nodes (χ^2 = 23.40, p < 0.001) and 5.8-fold – in distant organs (χ^2 = 8.63, p = 0.003).

Radiation therapy is one of the common methods of treating PC. According to the literature, the frequency ratio of PC prostatectomy, hormone therapy (HT) and RT is 1:2:3 [12]. In our study, 84.6 % of patients received HT, where, in 32.7 % of cases leuprorelin was administered (average dose (4.9 ± 0.24) mg/day), in 54.6 % – zoladex (16.1 ± 1.12) mg / day), in 33.3 % – bicatero (58.3 ± 2.56) mg/day). We revealed that low survival of PC patients without simultaneous HT was observed when IWT (t = 4.10, p < 0.001) was increased by 85 % along with more frequent (by ¼) lymph node metastasizing (χ^2 = 6.95, p = 0.008). It follows that metastases in the lymph nodes is a prerequisite for HT. Hypoandrogenic drugs have become the means of front line choice for patients with PC, however, in cases of prolonged HT, the tumor process becomes insensitive to treatment and the disease starts progressing [13]. At the same time, HT is able to enhance the outcomes of radiation therapy of PC and increase the patient's survival [14].

We singled out those RT parameters which simultaneously had probable Brown-Forsythe variance bonds and Pearson's parametric correlations with the time frames of tumor recurrence after prostatectomy. Those included: a direct relationship with RT duration from the onset of the diagnosis (BF = 3.01, p = 0.046; r = +0.139, p = 0.048)

і параметричні кореляційні Пірсона з термінами рецидиву пухлинного процесу після виконаної простатектомії. До них належали: прямий зв'язок із тривалістю ПТ від початку діагностики захворювання (BF = 3,01, p = 0,046; r = +0,139, p = 0,048) і зворотній – з дозою проведеного опромінення (BF = 4,37, p < 0,001; r = –0,165, p = 0,021). Крім того, встановлено обернені кореляційні співвідношення з потужністю променевого впливу на первинну пухлину (r = –0,099, p = 0,046) і шляхи лімфотоку (r = –0,142, p = 0,047).

На кількість ускладнень радіотерапії впливають параметри загальної дози опромінення (BF = 2,77, p = 0,043) і дози променевої дії на первинну пухлину (BF = 2,58, p = 0,048). Від потужності ПТ на шляхи лімфотоку залежить формування променевого дерматиту (BF = 6,70, p = 0,010), на віддалені метастази – розвиток полінейропатії (BF = 5,97, p = 0,015) і гострої судинної недостатності (BF = 20,59, p < 0,001), а виникнення гострого тубулоінтерстиціального нефриту пов'язано із сумарною дозою опромінення (BF = 7,43, p = 0,007) й потужністю опромінення первинної пухлини (BF = 5,80, p = 0,017).

Як видно з рисунків 2–4, п'ятирічна виживаність хворих на РПЗ, які отримували гамма-терапію

and a reverse one – with the irradiation dose (BF = 4.37, p < 0.001; r = –0.165, p = 0.021). Moreover, inverse correlations were ascertained towards the power of radiation effect on the primary tumor (r = –0.099, p = 0.046) and lymph flow pathways (r = –0.142, p = 0.047).

The number of radiotherapy complications is affected by total radiation dose values (BF = 2.77, p = 0.043) and the radiation dose on the primary tumor (BF = 2.58, p = 0.048). The radiation therapy power presupposes a range of dependencies: when affecting lymph flow pathways it influences formation of radiation dermatitis (BF = 6.70, p = 0.010), distant metastases – development of polyneuropathy (BF = 5.97, p = 0.015) and acute vascular insufficiency (BF = 20.59, p < 0.001), while acute tubulointerstitial nephritis is associated with the total radiation dose (BF = 7.43, p = 0.007) and the irradiation power affecting the primary tumor (BF = 5.80, p = 0.017).

Figures 2–4 show that the five-year survival of PC patients exposed to gamma therapy and irradiation on a linear accelerator (LA) with 6 MeV energy was 57 % and 21 % (χ^2 = 22.95, p < 0.001) without background HT. According to hormone therapy on a linear accelerator with 6 MeV energy, the five-year survival was 24 % (χ^2 = 21.64, p < 0.001). This difference in the five-year

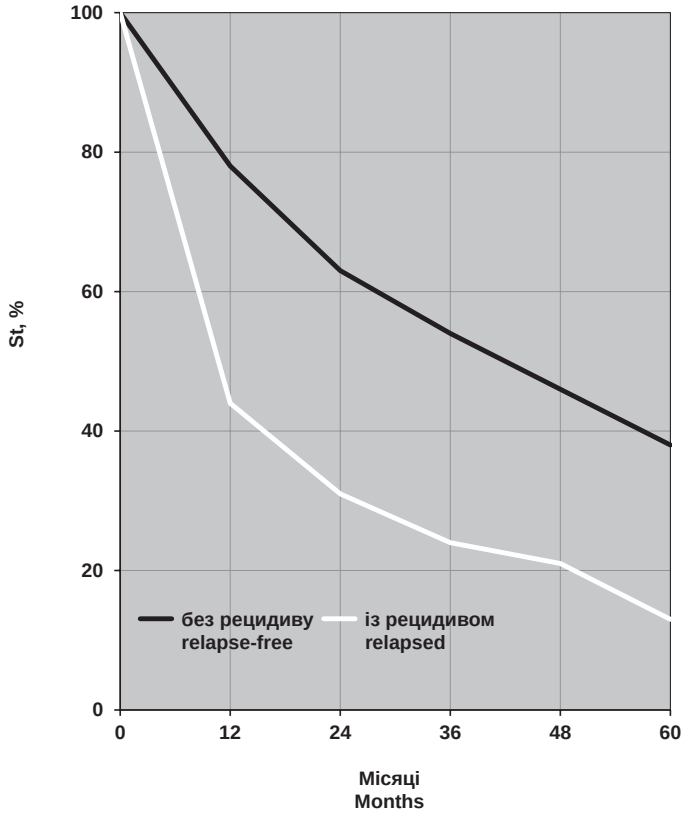


Рис. 2. Виживаність хворих залежно від розвитку рецидивів пухлини (%)\
Fig. 2. Survival of patients depending on the development of tumor relapse (%)

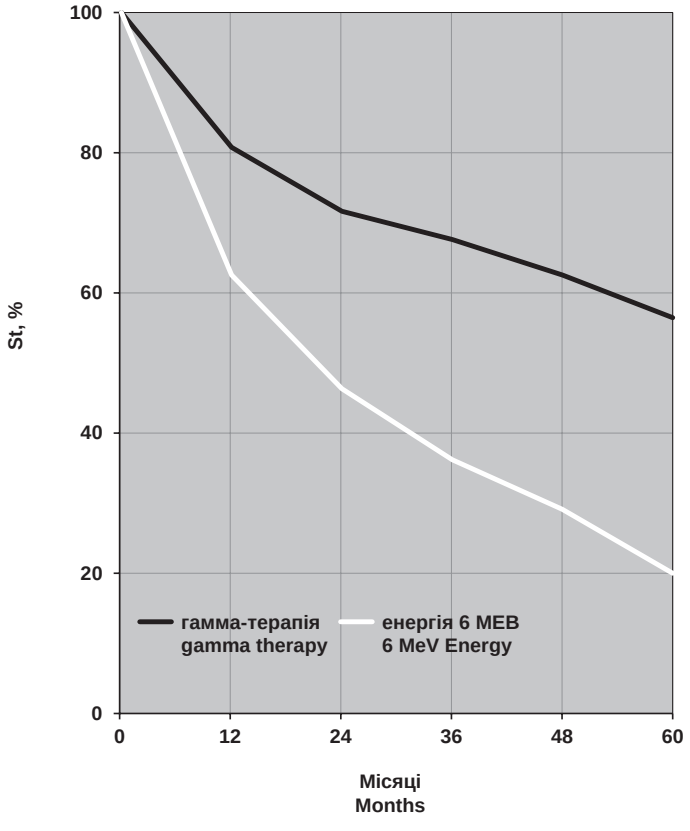


Рис. 3. Виживаність хворих залежно від різних варіантів ПТ (%)
Fig. 3. Survival of patients depending on different RT options (%)

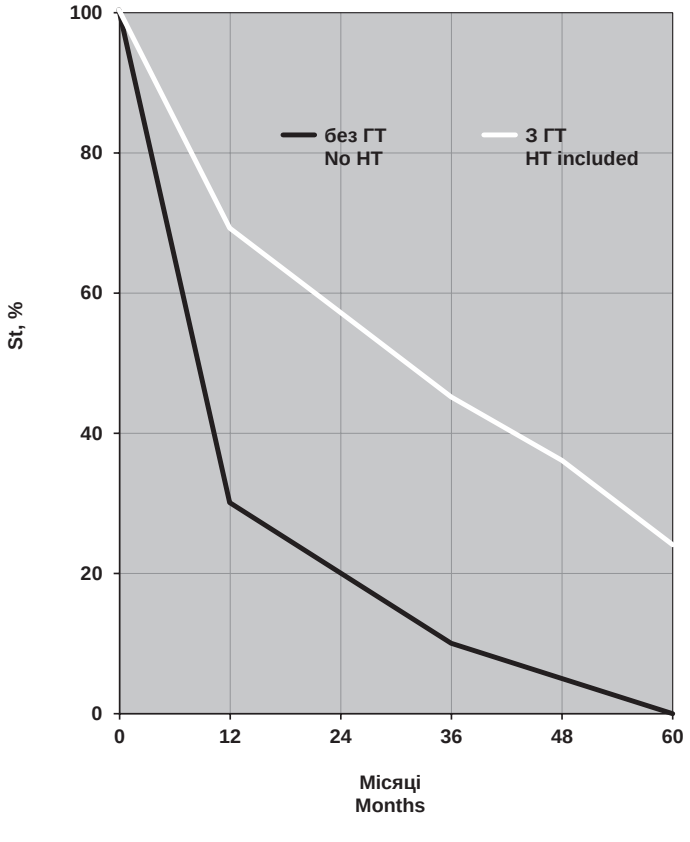


Рис. 4. Виживаність хворих залежно від використання ГТ (%)
Fig. 4. Survival of patients depending on administering HT (%)

і опромінення на лінійному прискорювачі (ЛП) з енергією 6 Мев склала 57 % і 21 % (χ^2 = 22,95, p < 0,001) без фонової ГТ. Відповідно з гормонотерапією на лінійному прискорювачі з енергією 6 Мев п'ятирічна виживаність склала 24 % (χ^2 = 21,64, p < 0,001). Така відмінність у п'ятирічній виживаності двох груп хворих пов'язана, з нашої точки зору, з різною розповсюдженістю пухлинного процесу (стадією захворювання) та наявністю або відсутністю фонової гормонотерапії. Підтвердженням вищевикладеного слугують такі дані: у хворих, яких лікували на ЛП з енергією опромінення 6 Мев, були відсутні метастази у віддалені органи (χ^2 = 11,04, p = 0,001), на 19 % рідше виявляли метастази в лімфатичні вузли (χ^2 = 4,88, p = 0,027), на 14 % був меншим показник GDT (t = 2,39, p = 0,018) і на 24 % – розмір пухлини (t = 1,97, p = 0,049). У випадках рецидиву пухлинного процесу достовірно (на 10 %) виявився більшим показник STT (t = 2,34, p = 0,020), на 18 % частіше виявляли метастази в лімфатичних вузлах (χ^2 = 6,37, p = 0,012) і на 20 % – у скелеті (χ^2 = 7,99, p = 0,005), що також напряму залежало від розповсюдженості захворювання на етапі планування лікування. Одночасне використання зворотного непараметричного кореляційного зв'язку Кендалла та параметра Брауна – Форсайта дозволило з високою вірогідністю визначити, що середня тривалість життя та п'ятирічна виживаність напряму залежать від часу початку променевої терапії в ад'ювантному режимі. Окрім сказаного, також констатоване пряме кореляційне співвідношення параметра тривалості життя з потужністю проведеної ПТ (τ = +0,221, p = 0,001).

Через 6 міс. від виконаної простатектомії рівень PSA зменшився в 9,4 разу, TS – на 26 %, LT – на 8 %, ISF і APP – відповідно на 16 %, AP – на 7 %. На рисунку 5 подано тривимірні інтегральні гістограми ферментних маркерів РПЗ (APP + AP + GH) у здорових чоловіків контрольної групи та хворих на РПЗ до і в процесі лікування, які, до речі, майже не змінювались. Необхідно відзначити, що до початку ПТ між показниками окремих біомаркерів у крові хворих існують високовірогідні кореляційні зв'язки, при цьому вміст TS підвищується, а концентрація його прямо корелює з тяжкістю перебігу РПЗ [15]. У процесі ПТ РПЗ пригнічення параметра тестостеронемії супроводжується збільшенням концентрації LT [16], стан рецепторів якого регулює при РПЗ процеси канцерогенезу [17]. Нами ж встановлено достовірне зниження вмісту лютропіну в крові.

За даними багатофакторного дисперсійного аналізу Уїлкоксона – Рао, на інтегральну динаміку показників маркерів РПЗ впливають (p < 0,001) вихідні параметри pT (WR = 1,83), pN (WR = 3,24), pM (WR = 4,65), STT (WR = 3,16), GDT (WR = 2,52), IWT (WR = 1,60), GS (WR = 1,89), поширеності та розмірів пухлини (відповідно WR = 1,84 і WR = 2,95), метастазування в лімфатичні вузли (WR = 2,18), віддалені органи (WR = 2,01) і скелет (WR = 2,02), а також проростання РПЗ у сечовий міхур (WR = 2,07, p = 0,016). Крім того, існує зв'язок динаміки пухлинних маркерів з часом початку ПТ після простатектомії (WR = 1,64, p < 0,001), із сумарною дозою

survival of the two groups of patients is, from our perspective, associated with different spread of tumor process (stage of the disease) and presence or absence of background hormone therapy. The forgoing is confirmed by the following data: patients who underwent treatment on a linear accelerator (LA) with 6 MeV energy had no metastases in distant organs (χ^2 = 11.04, p = 0.001), the lymph node metastases (χ^2 = 4.88, p = 0.027) were 19 % less frequent, GDT (t = 2.39, p 0.018) was 14 % lower (t = 2.39, p = 0.018), while tumor size was 24 % lower (t = 1.97, p = 0.049). In cases when tumor process recurred, STT was significantly (10 %) higher (t = 2.34, p = 0.020), metastases were detected by 18 % more frequently in the lymph nodes (χ^2 = 6.37, p = 0.012) and by 20 % – in the skeleton (χ^2 = 7.99, p = 0.005), which also directly depended on disease spreading at the planning stage of treatment. Being applied simultaneously, Kendall nonparametric inverse correlation and Brown-Forsythe parameter have made it possible to determine with high probability that the average life expectancy and five-year survival directly depend on the time of initiating radiation therapy in adjuvant mode. Besides, a direct correlation of the life expectancy parameter with the power of RT (τ = + 0.221, p = 0.001) has been also ascertained.

Six months after prostatectomy, PSA level was 9.4-fold decreased, TS – by 26 %, LT – by 8 %, ISF and APP – by 16 %, AP – by 7 %. Figure 5 shows three-dimensional integrated histograms of PC enzyme markers (APP + AP + GH) in healthy men of the control group and PC patients before and during treatment, which, in fact, remained almost unchanged. It's worth noting that prior to RT there are highly probable correlations between the indicators of some biomarkers in the blood of patients along with increasing TS content, the concentration of which directly correlates with the severity of PC [15]. In the course of radiation therapy of prostate cancer, suppression of testosteroneemia is accompanied by increased LT concentration [16], the state of receptors of which regulates carcinogenesis projects in PC [17]. We've found a significant decrease in lutropinemia content.

The data obtained due to Wilcoxon – Rao multivariate analysis of variance show that the integral dynamics of PC markers is influenced by (p < 0.001) initial parameters of pT (WR = 1.83), pN (WR = 3.24), pM (WR = 4.65), STT (WR = 3.16), GDT (WR = 2.52), IWT (WR = 1.60), GS (WR = 1.89), tumor spread and dimensions (WR = 1.84 and WR = 2.95, respectively), metastases in lymph nodes (WR = 2.18), distant organs (WR = 2.01) and skeleton (WR = 2.02), as well as PC invasion to the bladder (WR = 2.07, p = 0.016). Besides, there is a relationship between the dynamics of tumor markers and the time of initiating RT after prostatectomy (WR = 1.64, p < 0.001), with the total radiation dose (WR = 1.31, p = 0.005), gamma therapy power (WR = 1.48, p < 0.001) and the effect on lymph flow (WR = 1.38, p = 0.011), as demonstrated by the ANOVA/MANOVA. According to one-way analysis of variance, there is no relation between changes in markers of the tumor process and the duration of diagnosing and the starting date of PT after prostatectomy. The dependence of the ISF parameter dynamics on particular components of RT factors was not revealed,

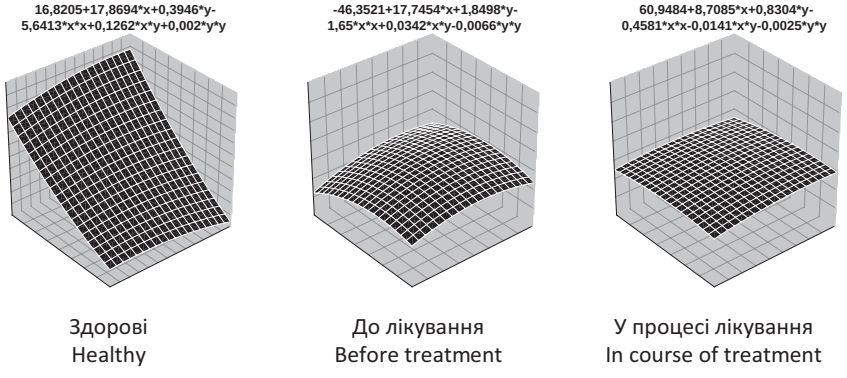


Рис. 5. Відмінності тривимірних гістограм інтегральних показників активності ферментів (APP + AP + GH) у здорових людей і хворих на РПЗ у процесі лікування

Fig. 5. Differences of three-dimensional histograms of integrated indicators of enzyme activity (APP + AP + GH) in healthy people and patients with PC in course of treatment

опромінення (WR = 1,31, p = 0,005), потужністю гамма-терапії (WR = 1,48, p < 0,001) і впливу на шляхи лімфотоку (WR = 1,38, p = 0,011), що продемонстрував виконаний ANOVA/MANOVA. За даними однофакторного дисперсійного аналізу, відсутні зв'язки змін показників маркерів пухлинного процесу з тривалістю встановлення діагнозу і термінами початку ПТ після простатектомії. Не виявлено залежності динаміки параметра ISF від окремих складових чинників ПТ, а відсутність кореляційних зв'язків всіх маркерів стосувалася проведеної потужності гамма-терапії.

Ми відібрали ті маркери РПЗ, які одночасно мали вірогідні зв'язки своїх змін із характером ПТ за результатами виконаного дисперсійного аналізу Брауна – Форсайта і непараметричного кореляційного Кендалла. Виявилося, що динаміка значень LT зворотньо співвідноситься з енергією 6 МЕВ (BF = 2,70, p = 0,011; τ = –0,143, p = 0,003) і потужністю впливу на шляхи лімфотоку (BF = 2,97, p = 0,006; τ = –0,125, p = 0,009), активність APP – із сумарною дозою опромінення (BF = 4,33, p < 0,001; τ = –0,098, p = 0,042), а GF – пряма залежність від потужності ПТ на первинну пухлину (BF = 1,41, p = 0,047; τ = +0,115, p = 0,017).

При сумарній дозі опромінення < 70 Гр активність APP у сироватці крові хворих на РПЗ достовірно скоротилася на 11 % (t = 3,33, p = 0,002), а при ≥ 70 Гр – на 17 % (t = 5,26, p < 0,001). У випадках променевого впливу на шляхи лімфотоку вміст LT зменшився на 9 % (t = 2,22, p = 0,032), а без такої ПТ – на 6 % (t = 5,77, p < 0,001). Підкреслимо, що при опроміненні первинної пухлини в дозі <70 Гр і ≥ 70 Гр активність GH у крові змінювалася несуттєво. Після виконаних варіаційного, дисперсійного і кореляційного аналізів зроблено такі висновки, які мають практичну спрямованість: 1) рівень активності в сироватці крові APP > 7,5 нг/мл (> M+SD хворих на РПЗ) є показанням для проведення ПТ у дозі ≥ 70 Гр; 2) виконання ПТ з енергією фотонів 6 МЕВ рекомендовано хворим при рівні LT < 2,5 мО/мл (< M-SD); 3) у випадках LT > 7,5 мО/мл необхідний вплив опромінювання на шляхи лімфотоку.

while the absence of correlations of all markers was related to the conducted power of gamma therapy.

We selected those PC markers, which simultaneously had probable relation of their changes with RT mode according to the findings obtained by means of Brown – Forsythe variance analysis and Kendall nonparametric correlation. It turned out that the dynamics of LT values was inversely correlated with 6 MeV energy (BF = 2.70, p = 0.011; τ = –0.143, p = 0.003) and the power affecting the lymph flow pathways (BF = 2.97, p = 0.006; τ = –0.125, p = 0.009), APP activity – with the total radiation dose (BF = 4.33, p < 0.001; τ = –0.098, p = 0.042), and GF – a direct dependence on RT power on the primary tumor (BF = 1.41, p = 0.047; τ = +0.115, p = 0.017).

Exposing to a total radiation dose of <70 Gy, APP activity in the serum of PC patients was significantly reduced by 11 % (t = 3.33, p = 0.002), while in ≥70 Gy – by 17 % (t = 5.26, p < 0.001). In cases of radiation impact on lymph flow pathways, LT content decreased by 9 % (t = 2.22, p = 0.032), and without RT of such mode – by 6 % (t = 5.77, p < 0.001). We do emphasize that when irradiating the primary tumor at a dose of <70 Gy and ≥70 Gy, GH activity in the blood changed insignificantly. After variation, variance and correlation analysis, the following practical conclusions were drawn: 1) the activity level in the serum APP > 7.5 n/ml (>M + SD patients with PC) is an indication for RT at a dose of ≥70 Gy; 2) RT with photon energy of 6 MeV is recommended for patients with LT level < 2.5 mO/ml (<M-SD); 3) in cases LT > 7.5 mO/ml, the irradiation of lymph flow pathways is required.

ВИСНОВКИ

1. У середньому за 2,5 року після радикальної простатектомії на тлі різних методик ПТ рецидиви неоплазми спостерігаються у 40 % від кількості хворих на РПЗ, що визначається вихідними показниками pN і GS, формою, локалізацією та поширеністю пухлинного процесу, наявністю коморбідної папілярної карциноми сечового міхура, метастазів у лімфатичних вузлах, віддалених внутрішніх органах і скелеті.

2. Від потужності та спрямованості променевого впливу залежать такі ускладнення радіотерапії, як дерматит, полінейропатія, гострі судинна недостатність і тубулоінтерстиціальний нефрит.

3. П'ятирічна виживаність хворих на РПЗ залежить від вихідного рівня GS, методики проведеної ПТ й паралельного призначення ГТ.

4. Тривалість життя пацієнтів, які померли, зворотньо пов'язана з термінами початку ПТ після простатектомії і прямо співвідноситься з потужністю опромінення.

5. У процесі проведених лікувальних заходів зменшується вміст у крові маркерів пухлинного процесу (PSA, TS, LT, ISF, APP, AP), що визначає перебіг та прогностичні фактори захворювання.

CONCLUSIONS

1. On average, 2.5 years after radical prostatectomy along with various RT techniques, recurring neoplasms are observed in 40 % of PC patients, which is determined by means of baseline pN and GS, form, location and prevalence of the tumor, appearing comorbid papillary carcinoma of the bladder, metastases in lymph nodes, distant internal organs and skeleton.

2. RT-related complications such as dermatitis, polyneuropathy, acute vascular insufficiency and tubulointerstitial nephritis depend on the power and direction of radiation exposure.

3. Five-year survival of PC patients depends on the initial GS level, RT technique and simultaneous HT.

4. The life expectancy of patients who died was inversely related to the starting date of RT after prostatectomy and directly related to irradiation power.

5. In the course of treatment, the content of markers of the tumor process (PSA, TS, LT, ISF, APP, AP) in the blood decreases determining the course and prognostic factors of the disease.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Gesmundo I., Di Blasio L., Banfi D., Villanova T., Fanciulli A., Favaro E. Proton pump inhibitors promote the growth of androgen-sensitive prostate cancer cells through ErbB2, ERK1/2, PI3K/Akt, GSK-3β signaling and inhibition of cellular prostatic acid phosphatase. *Cancer Letters*. 2019. Vol. 449(1). P. 252–262. DOI: https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.02.028
2. Ouellette V., Côté M. F., Gaudreault R. C., Tajmir-Riahi H. A., Bérubé G. Second-generation testosterone-platinum(II) hybrids for site-specific treatment of androgen receptor positive prostate cancer: Design, synthesis and antiproliferative activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 29(179). P. 660–666. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.090
3. Cheaito K. A., Bahmad H. F., Hadadeh O., Saleh E., Dagher C. EMT markers in locally-advanced prostate cancer: predicting recurrence? *Frontiers in Oncology*. 2019. Vol. 11(9). P. 131. DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00131
4. Lang R., Rolny V., Leinenbach A., Karl J., Swiatek-de Lange M., Kobold U. Investigation on core-fucosylated prostate-specific antigen as a refined biomarker for differentiation of benign prostate hyperplasia and prostate cancer of different aggressiveness. *Tumour Biology.* 2019. Vol. 41 (3). P. 27223. DOI: https://doi.org/10.1177/1010428319827223
5. Xu W., Qian J., Zeng F., Li S., Guo W., Chen L. Protein kinase Ds promote tumor angiogenesis through mast cell recruitment and expression of angiogenic factors in prostate cancer microenvironment. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2019. Vol. 38(1). P. 114–119. DOI: https://doi.org/10.1186/s13046-019-1118-y

REFERENCES

1. Gesmundo I, Di Blasio L, Banfi D, Villanova T, Fanciulli A, Favaro E. Proton pump inhibitors promote the growth of androgen-sensitive prostate cancer cells through ErbB2, ERK1/2, PI3K/Akt, GSK-3β signaling and inhibition of cellular prostatic acid phosphatase. *Cancer Letters*. 2019;449(1):252–62. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.02.028
2. Ouellette V, Côté MF, Gaudreault RC, Tajmir-Riahi HA, Bérubé G. Second-generation testosterone-platinum(II) hybrids for site-specific treatment of androgen receptor positive prostate cancer: Design, synthesis and antiproliferative activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019;29(179):660–6. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.090
3. Cheaito KA, Bahmad HF, Hadadeh O, Saleh E, Dagher C. EMT markers in locally-advanced prostate cancer: predicting recurrence? *Frontiers in Oncology*. 2019;11(9):131. (In English). DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00131
4. Lang R, Rolny V, Leinenbach A, Karl J, Swiatek-de Lange M, Kobold U. Investigation on core-fucosylated prostate-specific antigen as a refined biomarker for differentiation of benign prostate hyperplasia and prostate cancer of different aggressiveness. *Tumour Biology.* 2019;41(3):27223. (In English). DOI: https://doi.org/10.1177/1010428319827223
5. Xu W, Qian J, Zeng F, Li S, Guo W, Chen L. Protein kinase Ds promote tumor angiogenesis through mast cell recruitment and expression of angiogenic factors in prostate cancer microenvironment. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2019;38(1):114–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1186/s13046-019-1118-y

6. Zhao J. G., Nie L., Chen X. Q., Chen N., Zeng H. The subgroup analysis of the prognostic value of the intraductal carcinoma of the prostate in patients with metastatic prostate cancer. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2019. Vol. 57(6). P. 22–27. DOI: https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.06.006
7. Heidenreich A., Bastian P. J., Bellmunt J., Bolla M., Joniau S., van der Kwast T. EAU guidelines on prostate cancer: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *European Urology*. 2014. Vol. 65(2). P. 467–479. DOI: https://doi.org/10.1016/j.eururo
8. Burdett S., Boevé L. M., Ingleby F. C., Fisher D. J., Rydzewska L. H., Vale C. L. STOPCAP M1 radiotherapy collaborators. Prostate radiotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *European Urology.* 2019. Vol. 27(2). P. 30111–30113. DOI: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.003
9. Grapin M., Quivrin M., Bertaut A., Martin E., Cormier L., Ladoire S. Patterns of bone failure in localized prostate cancer previously irradiated: the preventive role of external radiotherapy on pelvic bone metastases. *Frontiers in Oncology*. 2019. Vol. 15 (9). P. 70–79. DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00070
10. Kim D. W., Cho L. C., Straka C., Christie A., Lotan Y., Pistenmaa D. Predictors of rectal tolerance observed in a dose-escalated phase 1–2 trial of stereotactic body radiation therapy for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* 2014. Vol. 89(3). P. 509–517. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.03.012
11. Abdollahi H., Mahdavi S.R., Shiri I., Mofid B., Bakhshandeh M., Rahmani K. Magnetic resonance imaging radiomic feature analysis of radiation-induced femoral head changes in prostate cancer radiotherapy. *Journal of Cancer Research and Therapeutics.* 2019. Vol. 15(3). P. 11–19. DOI: https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_172_18
12. Thurtle D. R., Greenberg D. C., Lee L. S., Huang H. H., Pharoah P. D. Individual prognosis at diagnosis in nonmetastatic prostate cancer: Development and external validation of the PREDICT prostate multivariable model. *PLoS Medicine.* 2019. Vol. 16(3). P. 1002758. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002758
13. Shimodaira K., Nakashima J., Nakagami Y., Hirasawa Y., Hashimoto T. Prognostic value of platelet counts in patients with metastatic prostate cancer treated with endocrine therapy. *The Journal of Urology*. 2019. Vol. 18(3). P. 4735. DOI: https://doi.org/10.22037/uj.v0i0.4735
14. Rosenthal S. A., Hu C., Sartor O., Gomella L. G., Amin M. B., Purdy J. Effect of chemotherapy with docetaxel with androgen suppression and radiotherapy for localized high-risk prostate cancer: the randomized phase III NRG oncology RTOG 0521 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2019. Vol. 12(3). P. 02158. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.18.02158
15. Pak S., Park S. Y., Shin T. J., You D., Jeong I. G., Hong J. H. Association of muscle mass with survival after radical prostatectomy in patients with prostate cancer. *The Journal of Urology.* 2019.

6. Zhao JG, Nie L, Chen XQ, Chen N, Zeng H. The subgroup analysis of the prognostic value of the intraductal carcinoma of the prostate in patients with metastatic prostate cancer. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2019;57(6):22–7. (In English). DOI: https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.06.006
7. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T. EAU guidelines on prostate cancer: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *European Urology*. 2014;65(2):467–79. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.eururo
8. Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, Fisher DJ, Rydzewska LH, Vale CL. STOPCAP M1 radiotherapy collaborators. Prostate radiotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *European Urology.* 2019;27(2):30111–3. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.003
9. Grapin M, Quivrin M, Bertaut A, Martin E, Cormier L, Ladoire S. Patterns of bone failure in localized prostate cancer previously irradiated: the preventive role of external radiotherapy on pelvic bone metastases. *Frontiers in Oncology*. 2019;15(9):70–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00070
10. Kim DW, Cho LC, Straka C, Christie A, Lotan Y, Pistenmaa D. Predictors of rectal tolerance observed in a dose-escalated phase 1–2 trial of stereotactic body radiation therapy for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* 2014;89(3):509–17. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.03.012
11. Abdollahi H, Mahdavi SR, Shiri I, Mofid B, Bakhshandeh M, Rahmani K. Magnetic resonance imaging radiomic feature analysis of radiation-induced femoral head changes in prostate cancer radiotherapy. *Journal of Cancer Research and Therapeutics.* 2019;15(3):11–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_172_18
12. Thurtle DR, Greenberg DC, Lee LS, Huang HH, Pharoah PD. Individual prognosis at diagnosis in nonmetastatic prostate cancer: Development and external validation of the PREDICT prostate multivariable model. *PLoS Medicine.* 2019;16(3):1002758. (In English). DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002758
13. Shimodaira K, Nakashima J, Nakagami Y, Hirasawa Y, Hashimoto T. Prognostic value of platelet counts in patients with metastatic prostate cancer treated with endocrine therapy. *The Journal of Urology*. 2019;18(3):4735. (In English). DOI: https://doi.org/10.22037/uj.v0i0.4735
14. Rosenthal SA, Hu C, Sartor O, Gomella LG, Amin MB, Purdy J. Effect of chemotherapy with docetaxel with androgen suppression and radiotherapy for localized high-risk prostate cancer: the randomized phase III NRG oncology RTOG 0521 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;12(3):02158. (In English). DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.18.02158
15. Pak S, Park SY, Shin TJ, You D, Jeong IG, Hong JH. Association of muscle mass with survival after radical prostatectomy in patients with prostate cancer. *The Journal of Urology.* 2019;27(3):00249.

Vol. 27(3). P. 00249. DOI: https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000249
16. Wilke D., Patil N., Hollenhorst H., Bowes D., Rutledge R., Ago C. Testosterone suppression with luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonists in patients receiving radiotherapy for prostate cancer. *Pharmacotherapy.* 2018. Vol. 38(3). P. 327–333. DOI: https://doi.org/10.1002/phar.2084
17. Wang W., Chen Z. X., Guo D. Y., Tao Y. X. Regulation of prostate cancer by hormone-responsive G protein-coupled receptors. *Pharmacology & Therapeutics.* 2018. Vol. 191(11). P. 135–147. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.06.005

(In English). DOI: https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000249
16. Wilke D, Patil N, Hollenhorst H, Bowes D, Rutledge R, Ago C. Testosterone suppression with luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonists in patients receiving radiotherapy for prostate cancer. *Pharmacotherapy.* 2018;38(3):327–33. (In English). DOI: https://doi.org/10.1002/phar.2084
17. Wang W, Chen ZX, Guo DY, Tao YX. Regulation of prostate cancer by hormone-responsive G protein-coupled receptors. *Pharmacology & Therapeutics.* 2018;191(11):135–47. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.06.005

Перспективи подальших досліджень

Передбачається розробка критеріїв діагностики окремих варіантів перебігу захворювання, прогностичних чинників агресивності пухлинного процесу за даними вивчення пухлинних маркерів, контроль за ефективністю ПТ та розвитком її ускладнень.

Етичні положення

Робота виконувалася відповідно до етичних стандартів, викладених у Декларації Гельсинської медичної асамблеї (1964 р.), внесених на Всесвітніх медичних асамблеях (Токіо, 1975 р.; Венеція, 1983 р.; Гонконг, 1989 р.). Пацієнти дали свою інформовану згоду на участь у дослідженні, яке схвалене Комісією з біоетики Національного інституту раку (Київ).

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. Автори не отримували від окремих осіб і організацій фінансової підтримки дослідження, гонорарів та інших форм винагород.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками державного бюджету України.

Prospects of further research

The development of criteria for diagnosing particular scenarios of the disease, prognostic factors of aggressiveness of the tumor process according to the study of tumor markers, monitoring the effectiveness of RT and development of RT-related complications.

Ethics clauses

The study was performed in accordance with the ethical principles stated in the Declaration of Helsinki Medical Assembly (1964), introduced at the World Medical Assemblies (Tokyo, 1975; Venice, 1983; Hong Kong, 1989). Patients gave their informed consent to participate in the study approved by the Bioethics Commission of National Cancer Institute (Kyiv).

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest. The authors did not receive any financial support from individuals or agencies, fees or other forms of remuneration.

Funding information

Financed by the state budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Столярова Оксана Юріївна – доктор медичних наук, завідувач відділення дистанційної променевої терапії Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України; вул. Ломоносова, буд. 33/43, м. Київ, Україна, 03022;
e-mail: korifei1985@gmail.com
тел.: +38 (044) 259-01-90.
Внесок автора: *добір пацієнтів, обробка та узагальнення результатів дослідження.*

Палій Максим Ігорьович – лікар променевої терапії відділення дистанційної променевої терапії Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України; вул. Ломоносова, буд. 33/43, м. Київ, Україна, 03022;
e-mail: korifei1985@gmail.com
тел.: +38 (067) 536-71-38.
Внесок автора: *лікування пацієнтів, добір наукової літератури, підготовка статті до друку.*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Stolyarova Oksana Yuriyivna – Doctor of Medical Sciences, Department of radiation therapy, National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine; 33/43, Lomonosov Str., Kyiv, Ukraine, 03022;
e-mail: korifei1985@gmail.com
tel.: +38 (044) 259-01-90.
Author contributions: *patient enrollment, processing and summarizing the findings.*

Paliy Maksim Ihorovych – Radiation Oncologist, Department of radiation therapy, National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine; 33/43, Lomonosov Str., Kyiv, Ukraine, 03022;
e-mail: korifei1985@gmail.com
tel.: +38 (067) 536-71-38.
Author contributions: *treatment of patients, selecting scientific literature, preparing the paper for press.*

Думанський Юрій Васильович – доктор медичних наук, професор, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, головний науковий співробітник Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р. Є. Кавецького Національної академії наук України; вул. Васильківська, буд. 45, м. Київ, Україна, 03022;
e-mail: oncologdopc@gmail.com
тел.: +38 (044) 259-01-83.
Внесок автора: *формування ідеї та мети дослідження, наукове редагування статті.*

Синяченко Олег Володимирович – доктор медичних наук, професор, член-кореспондент Національної академії медичних України, професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Донецького національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Привокзальна, буд. 27, м. Лиман, Донецька область, Україна, 84404;
e-mail: synyachenko@ukr.net
тел.: +38 (062) 641-62-99.
Внесок автора: *планування дослідження, формування висновків.*

Єрмолаєва Майя В'ячеславівна – доктор медичних наук, професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Донецького національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Привокзальна буд. 27, м. Лиман, Донецька область, Україна, 84404;
e-mail: synyachenko@ukr.net
тел.: +38 (062) 641-62-99.
Внесок автора: *обробка ілюстративного матеріалу.*

Dumansky Yuriy Vasylovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, RE Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine; 45, Vasylkivska Str., Kyiv, Ukraine, 03022;
e-mail: oncologdopc@gmail.com
tel.: +38 (044) 259-01-83.
Author contributions: *defining the idea and the purpose of the study, scientific editing.*

Syniachenko Oleg Volodymyrovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Medical Faculty № 1, Donetsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 27, Pryvokzalna Str., Lyman, Donetsk Region, Ukraine, 84404;
e-mail: synyachenko@ukr.net
tel.: +38 (062) 641-62-99.
Author contributions: *planning the study, drawing conclusions.*

Iermolaieva Maya Vyacheslavivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Medical Faculty № 1, Donetsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 27, Pryvokzalna Street, Lyman, Donetsk Region Ukraine, 84404;
e-mail: synyachenko@ukr.net
тел.: +38 (062) 641-62-99.
Author contributions: *graphic support.*

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.45-57
УДК: 616.441-006-091.8-076.5:57.086

Значущість змін загальноклінічного аналізу крові та тиреоїдного статусу у пацієнтів із вузловими утвореннями щитоподібної залози

Поліон М. Ю.[1], ORCID: 0000-0001-9307-1411, e-mail: polion.mykyta@gmail.com
Гладких Н. О.,[2] ORCID: 0000-0003-3966-7462, e-mail: gladkikh2602@icloud.com
Залюбовська О. І.[2], ORCID: 0000-0003-2165-6386, e-mail: kkld1@ukr.net
Гриценко П. О.[1], ORCID: 0000-0002-9965-8608, e-mail: p-f@ukr.net
[1] *Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», Дніпро, Україна*
[2] *Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна*

Significance of changes in general clinical analysis of blood and thyroid status in people with neoplasm of the thyroid gland

Polion M. Y.[1], ORCID: 0000-0001-9307-1411, e-mail: polion.mykyta@gmail.com
Hladkykh N. O.[2], ORCID: 0000-0003-3966-7462, e-mail: gladkikh2602@icloud.com
Zalyubovska O. I.[2], ORCID: 0000-0003-2165-6386, e-mail: kkld1@ukr.net
Hrytsenko P. O.[1,] ORCID: 0000-0002-9965-8608, e-mail: p-f@ukr.net
[1] *State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro, Ukraine*
[2] *Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine*

Ключові слова:
рак щитоподібної залози, діагностика, гормони, анемія, тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія.

Для цитування:
Поліон М. Ю., Гладких Н. О., Залюбовська О. І., Гриценко П. О. Значущість змін загальноклінічного аналізу крові та тиреоїдного статусу у пацієнтів із вузловими утвореннями щитоподібної залози *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021 Т. XXIX. № 1. С. 45–57. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.45-57

Для кореспонденції:
Залюбовська Ольга Іллівна
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра клінічної лабораторної діагностики;
пр-т Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: kkld1@ukr.net

© Поліон М. Ю., Гладких Н. О., Залюбовська О. І., Гриценко П. О., 2021

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Однією з головних задач сучасної медицини є профілактика і раннє виявлення захворювань, особливо це стосується злоякісних пухлин, оскільки від стадії залежить прогноз та затрати на лікування. Ураження щитоподібної залози (ЩЗ) на цей час посідають одне з провідних місць серед ендокринної патології за загальною захворюваністю й поширеністю у світі. Рак щитоподібної залози є однією з локалізацій, яка при своєчасному виявленні і правильному лікуванні має сприятливий прогноз, і 20–30-річна виживаність перевищує 90 %. Тому пошук простих, малоінвазивних, але високоінформативних методик для оптимізації алгоритмів діагностики, диференціальної діагностики і моніторингу цього захворювання залишається актуальним завданням.

Мета роботи – визначити та обґрунтувати діагностичну значущість комплексної оцінки тиреоїдного статусу та показників загальноклінічного аналізу крові у пацієнтів із вузловими утвореннями ЩЗ.

Матеріали та методи. У дослідження включено 60 пацієнтів із вузловими утвореннями ЩЗ, які за даними ультразвукового дослідження (УЗД) ЩЗ були віднесені до TR-4 категорії вузлового утворення ЩЗ за шкалою TIRADS (4–6 балів, підозрілі на злоякісні зміни ЩЗ). Обстеження включало анкетування, ультразвукове дослідження з тонкоголковою аспіраційною пункційною біопсією (ТАПБ), цитологічне дослідження, визначення концентрації гормонів щитоподібної залози, загальноклінічний аналіз крові. Дослідження проводилися на базі Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України».

Результати та їх обговорення. Оцінка тиреоїдного статусу пацієнтів із вузловими утвореннями ЩЗ показала наявність вірогідного взаємозв'язку між ступенем злоякісного процесу у ЩЗ і рівнями ТТГ (за дисперсійним аналізом Краскела – Уоліса H = 7,30, p < 0,05), FT4 (H = 17,64, p < 0,001) та FT3 (H = 12,41, p < 0,01). Для пацієнтів I групи з доброякісним процесом у ЩЗ характерне вірогідне (p < 0,05) зниження загального рівня гемоглобіну, також вірогідно частіше (p < 0,05) мала місце мікроцитарна анемія. На підставі проведених досліджень для II групи встановлено вірогідне (p < 0,05) зниження загальної кількості тромбоцитів та показника тромбокриту, а також підвищення середнього об'єму тромбоцитів та відсотка великих тромбоцитів у порівнянні з I групою. Показники крові при злоякісному процесі (група III) характеризуються підвищеним рівнем лейкоцитів та частки еозинофілів і базофілів у лейкоцитарній формулі у порівнянні з II групою (p < 0,05).
Висновки. Результати комплексної оцінки тиреоїдного статусу та показників загальноклінічного аналізу крові у пацієнтів із вузловими утвореннями ЩЗ можуть бути використані в умовах передопераційної діагностики як диференційно-прогностичний інструмент для оцінки їх злоякісного потенціалу.

Keywords:
thyroid cancer, diagnosis, hormones, anemia, fine-needle aspiration.

For citation:
Polion MY, Hladkykh NO, Zalyubovska OI, Hrytsenko PO. Significance of changes in general clinical analysis of blood and thyroid status in people with neoplasm of the thyroid gland *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2021;29(1):45–57. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.45-57

For correspondence:
Zalyubovska Olga Illivna
Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Clinical Laboratory Diagnostics;
4, Nauky Avenue, Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: kkld1@ukr.net

© *Polion M. Y., Hladkykh N. O., Zalyubovska O. I., Hrytsenko P. O., 2021*

ABSTRACT
Background. One of the major challenges of modern medicine is prevention and early detection of diseases, especially malignant tumors, since the stage does influence the prognosis and treatment costs. Thyroid involvement is currently one of the leading endocrine disorders in terms of overall morbidity and prevalence in the world. Thyroid cancer is one of the localizations, which being timely detected and properly treated, has a favorable prognosis, when 20–30-year survival rate exceeds 90 %. Therefore, the search for simple, minimally invasive, but highly informative techniques for optimizing the algorithms for diagnosis, differential diagnosis and monitoring of this disease remains a priority.
Purpose – to determine and substantiate the diagnostic value of comprehensive assessment of the thyroid status and full blood count values in patients with thyroid nodules.
Materials and methods. The study involved 60 patients with thyroid nodules, which according to ultrasonography (US) of the thyroid were classified as TR-4 category of thyroid nodules, TIRADS scale (4–6 points, suspected malignant thyroid changes).
The examination included the following: questionnaire, ultrasound examination with fine-needle aspiration puncture biopsy, cytological examination, counting the thyroid hormone concentration, full blood count. The study was carried out at the premises of State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine".
Results. Assessment of thyroid status of patients with thyroid nodules showed a significant correlation between the severity of thyroid malignancy and TSH levels (according to Kruskal – Wallis test, H = 7.30, p < 0.05), FT4 (H = 17.64, p < 0.001) and FT3 (H = 12.41, p < 0.01). Patients of Group I with benign thyroid process showed significant (p < 0.05) decrease in total hemoglobin along with significantly frequent (p < 0.05) microcytic anemia. According to the studies, Group II had a significant (p < 0.05) decrease in total platelet count and plateletcrit, as well as an increased average platelet volume and the percentage of large platelets compared to Group I. The blood values in malignant thyroid process (Group III) are characterized by increased levels of leukocytes and the proportion of eosinophils and basophils in the leukocyte formula compared to Group II (p < 0.05).
Conclusions. The outcomes of comprehensive assessment of thyroid status and full blood count values in patients with thyroid nodules can be used in preoperative diagnosis as a differential prognostic tool to assess their malignant potential.

Рукопис надійшов *Manuscript was received* 02.12.2020	Отримано після рецензування *Received after review* 12.01.2021	Прийнято до друку *Accepted for printing* 28.01.2021

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри клінічної лабораторної діагностики Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України: «Дослідження лабораторних критеріїв патологічних, компенсаторних, адаптаційних реакцій і процесів в організмі людини з метою оптимізації алгоритмів діагностики» (керівник – завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики, доктор медичних наук, професор Залюбовська О. І.).

ВСТУП

Однією з головних задач сучасної медицини є профілактика і ранне виявлення захворювань, особливо це стосується злоякісних пухлин, оскільки від стадії залежить прогноз та витрати на лікування.

Рівень захворюваності на рак щитоподібної залози продовжує зростати у всьому світі. Рак щитоподібної залози (РЩЗ) посідає перші місця у структурі захворюваності на злоякісні утворення (ЗН) осіб молодших вікових груп – у віковій категорії 18–29 років чоловічої популяції він займає п'яте місце (7,5 %); у віковій категорії 0–17 років жіночої популяції – четверте місце (6,5 %), перше місце у жінок віком 18–29 років (22,2 %) і четверте місце у жінок віком 30–54 роки (7,9 %) [1–3].

На відміну від карцином інших локалізацій, рак щитоподібної залози при своєчасному виявленні і правильному лікуванні має сприятливий прогноз, і 20–30-річна виживаність перевищує 90 % [4, 5].

Рак щитоподібної залози – це злоякісна пухлина, яка належить до вузлової патології. В останні десятиріччя простежується тенденція до збільшення кількості вузлових утворень і раку щитоподібної залози. Це пов'язують із несприятливою екологічною ситуацією, зокрема в Україні – з аварією на ЧАЕС, а також внаслідок збільшення використання діагностичних методів візуалізації та спостереження [6, 7].

Частота виявлення вузлів у ЩЗ при ультразвуковому дослідженні у загальній групі населення (за даними різних авторів) сягає 70 %, а при аутопсії померлих за різних причин їх знаходять більш ніж у 50 % випадків. Частота виявлення раку в цих вузлах складає від 5 до 7,7 % [8, 9]. Решта вузлів є ознаками інших нозологій, таких як вузловий колоїдний проліферативний зоб, аутоімунні захворювання, різні запальні процеси, дисгормональні, йододефіцитні стани тощо.

Діагностики вузлових утворень ЩЗ добре розроблена [10] і включає УЗ-дослідження, тонкоголкову аспіраційну пункційну біопсію, молекулярні та імуногістохімічні маркери, радіоізотопне дослідження, КТ, МРТ за показаннями, лабораторну діагностику, а саме: визначення концентрації тиреоїдних гормонів, тиреотропного гормону гіпофіза, тиреоглобуліну, кальцитоніну.

Connection with scientific programs, plans and topics

The paper is a fragment of the planned research project of Department of Clinical Laboratory Diagnosis of Kharkiv National Medical University "Investigation of laboratory criteria of pathological, compensatory, adaptive reactions and processes in human organism with the purpose of optimization of algorithms of diagnostics". Led by Head of Clinical Laboratory Diagnosis Department, Doctor of Medicine, Professor Zalyubovska O. I.

INTRODUCTION

One of the major challenges of modern medicine is prevention and early detection of diseases, especially malignant tumors, since the stage does influence the prognosis and treatment costs. The thyroid cancer incidence is increasing worldwide. Thyroid cancer ranks first in the structure of the incidence of malignant neoplasms (MN) in younger age groups, i. e. in the age group of 18–29 of the male population, it ranks fifth (7.5 %); in the age category 0–17 of the female population it ranks fourth (6.5 %), first in women aged 18 to 29 years (22.2 %) and fourth in women aged 30 to 54 years (7.9 %) [1–3].

In contrast to carcinomas of other localizations, thyroid cancer, being timely detected and properly treated, has a favorable prognosis, when 20–30-year survival exceeds 90 % [4, 5].

Thyroid cancer is a malignant tumor relating to nodular pathology. In recent decades, the number of nodules and thyroid cancer has tended to increase. This is associated with unfavorable environmental conditions, in Ukraine – with the Chernobyl accident, in particular, as well as due to increased use of diagnostic methods of visualization and observation [6, 7].

The frequency of detecting thyroid nodules during ultrasound examination in the general population (according to different authors) reaches 70 %, while via autopsy of the dead they are detected for various reasons in more than 50 % of cases. Cancer incidence in these nodules is from 5 to 7.7 % [8, 9]. Other nodules are signs of other medical conditions, such as nodular colloidal proliferative goiter, autoimmune diseases, various inflammatory processes, dyshormonal, iodine deficiency conditions etc.

Diagnosis of thyroid nodules is well developed [10] including ultrasound examination, fine-needle aspiration puncture biopsy, molecular and immunohistochemical markers, radioisotope study, CT, MRI if medically required, laboratory diagnosis, that is assessing concentration of thyroid hormones, TSH, thyroglobulin, calcitonin.

Full blood count is one of the most important diagnostic techniques objectively reflecting the response of blood-forming organs to the impact of various pathological factors on the human body and the state of homeostasis; it is included in examination standards of almost any pathology and aids in establishing the diagnosis.

Загальноклінічний аналіз крові є одним із важливіших діагностичних методів, який об'єктивно відображає реакцію кровотворних органів на вплив різних патологічних факторів на організм і стан гомеостазу, входить до стандартів обстеження практично будь-якої патології і допомагає встановити діагноз.

Широке впровадження в клінічну практику УЗД та тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії суттєво збільшує диференційні можливості у діагностиці вузлових утворень ЩЗ, але остаточний діагноз установлюється після гістологічного дослідження [11].

Щодо діагностичної цінності кожного дослідження – дані досить суперечливі [12–14]. Деякі можна провести тільки у високоспеціалізованих клініках, багато з них високовартісні, інші мають побічні ефекти, особливо при багаторазовому застосуванні. Має значення людський фактор – кваліфікація лікаря, наявність апаратури, технічні умови для проведення дослідження (розмір вузлів менше 1 см). Так, неінформативні аспірати, за даними різних авторів [15–16], сягають майже 20 %.

Таким чином, більшість дослідників дотримуються думки про неможливість 100 % достовірного діагнозу доопераційними методами дослідження. Крім цього, навіть якщо вузол визнаний доброякісним, потрібне довготривале спостереження для з'ясування динаміки його структури, функції та ймовірної малігнізації.

Тому пошук простих, малоінвазивних, але високоінформативних методик для оптимізації алгоритмів діагностики, диференціальної діагностики і моніторингу вузлових утворень захворювання залишається актуальним завданням.

Мета роботи – визначити та обґрунтувати діагностичну значущість комплексної оцінки тиреоїдного статусу та показників загальноклінічного аналізу крові у пацієнтів з вузловими утвореннями ЩЗ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У проспективне дослідження, яке проводилося на базі ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», були включені 60 пацієнток – жінки у віці від 21 до 83 років (середній вік 54,6 ± 1,9 року), які за даними ультразвукового дослідження (УЗД) ЩЗ були віднесені до TR-4 категорії вузлового утворення ЩЗ за шкалою TIRADS (4–6 балів, підозрілі на злоякісні зміни ЩЗ) [17]. Усі особи, включені в дослідження, мали середній показник індексу маси тіла (ІМТ) 28,0 ± 0,6 кг/м², із них понад половина (60,0 %) мала надлишкову масу тіла або ожиріння I–II ступеня.

Залежно від цитологічного висновку пацієнтки з патологією ЩЗ були розподілені на три групи: I групу склали 18 пацієнток із доброякісними утвореннями щитоподібної залози (Benign); до II групи увійшли 20 пацієнток з підозрою на рак ЩЗ (Suspicious for Malignancy – SFM); III групу сформували 22 пацієнтки зі злоякісним утворенням ЩЗ (Malignant) (табл. 1).

Пацієнти, які брали участь у дослідженні, були з однієї області, мінімізуючи потенційні відхилення з боку епідеміологічного аспекту захворювання. Як видно з таблиці 1, виділені групи вірогідно не відрізнялись між собою за статтю пацієнтів ($\chi^2 = 2{,}21$, $p > 0{,}05$),

Being widely implemented into clinical experience, ultrasound and fine-needle aspiration puncture biopsy significantly increase the differential capabilities in diagnosing thyroid nodules, however a final diagnosis is made after histological examination [11].

Regarding the diagnostic value of each study, the findings are quite contradictory [12–14]. Some can be performed only at tertiary centers, many of them are expensive, others have side effects, especially when being multiused. The human factor, including a physician's competence level, availability of equipment, technical conditions for the study (the size of the nodules is less than 1 cm) are essential. Thus, non-informative aspirates, according to various authors [15–16], reach almost 20 %.

Therefore, most researchers are of the opinion that it is impossible to make 100 % reliable diagnosis by means of preoperative research methods. In addition, even if the nodules is considered benign, long-term follow-up is required to determine the changes of its structure, function and probable malignancy over time.

Consequently, the search for simple, minimally invasive, but highly informative techniques for optimizing diagnostic algorithms, differential diagnosis and monitoring of nodules of the disease remains a priority.

Purpose – to determine and substantiate the diagnostic value of comprehensive assessment of the thyroid status and full blood count values in patients with thyroid nodules.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

The prospective study, carried out at the premises of State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", enrolled 60 female patients aged 21 to 83 years (the average age 54.6 ± 1.9), who, according to ultrasound (US) of the thyroid gland were classified as TR-4 category of nodular thyroid tumor as per TIRADS score (4–6 points, suspected malignant thyroid changes) [17]. All patients under study had an average body mass index (BMI) of 28.0±0.6 kg/m², more than half (60.0 %) were overweight or had obesity of degree I–II.

Depending on the cytological conclusion, patients with thyroid pathology were divided into three groups: Group I consisted of 18 patients with benign thyroid tumors (Benign); Group II was represented by 20 patients with suspected thyroid cancer (Suspicious for Malignancy (SFM); Group III was formed by 22 patients with malignant thyroid cancer (Malignant) (Table 1).

The patients involved in the study were from one area, minimizing potential deviations from the epidemiological aspect of the disease. As Table 1 shows, the selected groups significantly did not differ in terms of gender of patients ($\chi 2 = 2.21$, $p > 0.05$), body mass index ($F = 0.25$, $p > 0.05$). At the same time, patients of Group I were

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів залежно від цитологічних висновків та віку
Table 1. Patients' profile depending on the cytological findings and age

Показник Parameter	Групи дослідження Groups under study			Відмінність між групами в цілому General difference between the groups
	1 група Group 1 (n = 18)	2 група Group 2 (n = 20)	3 група Group 3 (n = 22)	
Вік, роки, M ± m Age, years, M ± m	46,6 ± 3,7	58,7 ± 3,1*	57,4 ± 2,4*	F = 4,51, p = 0,015
ІМТ, кг/м^2, M ± m BMI, kg/m^2, M ± m	28,7 ± 1,3	27,5 ± 1,4	27,8 ± 0,8	F = 0,25, p = 0,777

Примітки: * – p < 0,05 порівняно з I групою (за критерієм HSD).
Notes: * – p < 0.05 in comparison with Group I (according to HSD criterion).

індексом маси тіла (F = 0,25, p > 0,05). Водночас пацієнти I групи були молодші за віком, порівняно з пацієнтами інших груп (p < 0,05 за критерієм HSD). Слід зазначити, що понад половину пацієнтів у всіх групах дослідження мали надлишкову масу тіла або ожиріння I–II ступеня (ВООЗ, 1997) – 55,6 %; 50,0 %; 72,7 %, відповідно в I, II та III групах.

Критерії виключення з дослідження: вік менше 18 років; вагітні жінки, чоловіки; небажання пацієнта брати участь у дослідженні; наявність в анамнезі меланоми, підозра на феохромоцитому чи будь-яку гормональноактивну пухлину кори надниркової залози; відмова пацієнта від повторного забору матеріалу та регулярне приймання пацієнтом препаратів біотину.

Програма дослідження, інформація для пацієнта і форма інформованої згоди на участь у дослідженні розглянуті й ухвалені на засіданні комісії з питань етики клінічного відділу Харківського національного медичного університету. Своє добровільне рішення про участь у дослідженні пацієнт підтверджував підписом у формі інформованої згоди. Обстеження включало такі дослідження: анкетування, ультразвукове дослідження з тонкоголковою аспіраційною пункційною біопсією (ТАПБ), цитологічне дослідження, визначення концентрації гормонів щитоподібної залози, загальноклінічний аналіз крові. Дослідження тиреоїдного статусу проводилось за рівнями ТТГ, тироксину вільного (FT4), трийодтироніну вільного (FT3) та антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО) імунохімічним методом з електрохемілюмінісцентною детекцією на автоматичному аналізаторі Cobas e411 фірми Roche Diagnostics, Німеччина. УЗД ЩЗ проводили за допомогою апарата Toshiba SSA-580A, використовуючи класифікаційну систему TIRADS. Практична класифікація TIRADS для класифікації вузлів щитоподібної залози та стратифікації ризику їх злоякісного захворювання [16] була виражена оцінками від 1 до 5: TIRADS 1 відповідає нормальній залозі, TIRADS 2 – доброякісному вузлу (обидва з 0 % злоякісності), TIRADS 3 (дуже вірогідні доброякісні вузли з < 5 % злоякісності), TIRADS 4 (5–80 % злоякісності) та 5 (> 80 % злоякісність) до підозрілого вузла (TIRADS 4A, 4B та 4C, що відповідає низькій, середній та помірній підозрі на злоякісність відповідно) і TIRADS 5 (висока підозра на злоякісність) з ризиком від 5 до 80 % злоякісності.

Для ТАПБ використовувалась голка 23G (0,6 × 25 мм). Пункційний матеріал на скельці висушували на

younger compared to patients of other groups (p < 0.05 according to HSD criterion). It should be noted that more than half of patients in all groups were overweight or had obesity of degree I–II (WHO, 1997) – 55.6 %; 50.0 %; 72.7 %, respectively, in Group 1, Group 2 and Group 3.

Exclusion criteria: age less than 18; pregnant women; reluctance of the patient to participate in the study; melanoma in the past medical history, suspected pheochromocytoma or any hormonally active tumor of the adrenal cortex; patient's refusal to undergo repeat sampling and regular intake of biotin drugs.

The research program, information for the patient and the form of informed consent to participate in the study were considered and approved at a meeting of Ethics Committee of Clinical Department of Kharkiv National Medical University. A patient confirmed his/her voluntary decision to participate in the study with a signature in the form of informed consent. The examination included the following: questionnaire, ultrasound examination with fine-needle aspiration puncture biopsy (FNA), cytological examination, assessment of thyroid hormone concentration, full blood count. The thyroid status was accomplished by the levels of TSH, free thyroxine (FT4), triiodothyronine free (FT3) and antibodies to thyroperoxidase (AB-TPO) by immunochemical method with electrochemiluminescent detection on Cobas e411 automatic analyzer manufactured by Roche Diagnostics, Germany. Ultrasound of the thyroid gland was performed by means of Toshiba SSA-580A using the TIRADS classification system. A practical TIRADS classification to categorize thyroid nodules and stratify their malignancy risk [16] was expressed with scores ranging from 1 to 5: TIRADS 1 corresponds to a normal gland, TIRADS 2 to a benign nodules (both with 0 % malignancy), TIRADS 3 to a highly probable benign nodule (<5 % malignancy), TI-RADS 4 (5 to 80 % malignancy) and TIRADS 5 (>80 % malignancy) to suspicious nodule (TIRADS 4A, 4B and 4C corresponding to low, moderate and moderate suspicion for malignancy, respectively) and TIRADS 5 (high suspicion for malignancy) with risk ranging from 5 to 80 % of malignancy.

A 23G needle (0.6 × 25 mm) was used for FNA biopsy. The puncture material on the slide was air dried and fixed with methanol for 5 minutes, staining for 30 minutes according to Romanovsky's technique. The findings of the cytological examination were evaluated by Bethesda System (BSRTC) using a standard cytological protocol. Full blood count was made on a hemolytic

повітрі та фіксували метанолом протягом 5 хвилин, забарвлювали 30 хвилин за методом Романовського. Результати цитологічного дослідження оцінювались за Bethesda System (BSRTC) з використанням стандартного цитологічного протоколу. Загальноклінічний аналіз крові виконувався на гемолітичному аналізаторі Sysmex XN-1000 методом проточної цитометрії з оцінкою показників лейкопоезу, еритропоезу та тромбопоезу. Зразки крові для дослідження отримували шляхом пункції кубітальної вени після накладення джгута (не більше 1 хвилини) за допомогою двокомпонентних систем для забору крові – одноразових поліпропіленових пробірок з К3-ЕДТА. Зразки крові доставлялися в лабораторію протягом 15–20 хвилин та аналізувалися протягом 30–35 хвилин з моменту надходження. Стандартизація преаналітичного етапу була забезпечена оцінкою біологічного матеріалу на наявність згустків. У кожному випадку використовували первинну пробірку та систему автоматичної подачі зразків.

Реагент для аналізу кількості та розміру еритроцитів і тромбоцитів з використанням методу гідродинамічного фокусування. Концентрація гемоглобіну визначається з додаванням гемолітичного реагенту згідно зі специфікацією Sysmex. Він використовується як фокусувальна рідина для детектора гідродинамічного фокусування (детектування при постійному тоці (DC)) або детектора проточної цитометрії (FCM). Референсні інтервали загальноклінічного аналізу крові відповідають даним національної референс-лабораторії «ARUP Laboratories» від 16 травня 2016 року.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою загальноприйнятих у медико-біологічних дослідженнях методів статистичного аналізу з використанням програмних продуктів MedCalc v.14.8.1. (MedCalc Software) та Microsoft Excel 2016 (Microsoft). Параметричні або непараметричні методи аналізу застосовували з урахуванням закону розподілу кількісних даних (критерій Шапіро – Уілка). Для опису і порівняння масивів даних із нормальним розподілом використовували середнє арифметичне та його стандартну похибку (M ± m), однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA (F) з апостеріорним порівнянням груп між собою за критерієм Tukey (HSD); при анормальному розподілі даних – медіану (Me), інтерквартильний розмах (25–75 %), непараметричний аналіз Краскела – Уоліса ANOVA (H) з наступним попарним порівнянням груп Multiple Comparisons (MC). Порівняння номінальних даних проводили із використанням критерію Хі-квадрат Пірсона (χ^2). Наявність взаємозв'язку між різними факторами визначали за даними дисперсійного аналізу та коефіцієнтами рангової кореляції Спірмена (r). Статистично значущим для всіх процедур статистичного аналізу вважали рівень значущості $p < 0,05$, тенденцію визначали при $p < 0,1$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оцінка тиреоїдного статусу пацієнтів з утвореннями ЩЗ показала наявність вірогідного взаємозв'язку між ступенем злоякісного процесу в ЩЗ і рівнями ТТГ (за дисперсійним аналізом Краскела – Уоліса H = 7,30,

analyzer Sysmex XN-1000 via flow cytometry with the assessment of leukopoiesis, erythropoiesis and thrombopoiesis. Blood samples for the study were obtained by puncture of the cubital vein after twisting a tourniquet (not more than 1 minute) using two-component blood collection systems – disposable polypropylene tubes with K3-EDTA. Blood samples were delivered to the laboratory within 15–20 minutes and analyzed within 30–35 minutes after being received. Standardization of the preanalytical stage was ensured by assessing the biological material for the presence of clots. In each case, a primary test tube and an automatic sampling system were used.

Reagent for analysis of the amount and size of erythrocytes and platelets using the method of hydrodynamic focusing. The hemoglobin concentration is assessed by adding a hemolytic reagent according to the Sysmex specification. It is used as a focusing fluid for a hydrodynamic focusing detector (DC detection) or a flow cytometry detector (FCM). Reference intervals of full blood count correspond to the data of the national reference laboratory ARUP Laboratories as of May 16, 2016.

Statistical processing of the research findings was performed using generally accepted in biomedical research methods of statistical analysis using MedCalc v.14.8.1. (MedCalc Software) and Microsoft Excel 2016 (Microsoft) software products. Parametric or non-parametric methods of analysis were used taking into account the principle of distribution of quantitative data (Shapiro – Wilk test). To describe and compare data sets with normal distribution, we used the arithmetic mean and its standard error (M ± m), one-way analysis of variance ANOVA (F) with a posteriori comparison of groups with each other according to the Tukey criterion (HSD); with abnormal data distribution – median (Me), interquartile range (25–75 %), nonparametric analysis of Kruskal – Wallis ANOVA (H) followed by pairwise comparison of Multiple Comparisons (MS) groups. Comparison of nominal data was performed using the Pearson's Chi-square test (χ^2). The relationship between the various factors was determined by analysis of variance and Spearman's rank correlation coefficients (r). The level of significance $p < 0.05$ was considered statistically significant for all statistical analysis procedures, the tendency was assessed at $p < 0.1$.

RESULTS AND DISCUSSION

Assessment of thyroid status of patients with thyroid nodules showed a significant correlation between the degree of malignancy in the thyroid gland and TSH levels (according to the analysis of Kruskal – Wallis H = 7.30, p

p < 0,05), FT4 (H = 17,64, p < 0,001) та FT3 (H = 12,41, p < 0,01). Так, попри те, що значення ТТГ у сироватці крові більшості пацієнтів (96,7 %) не виходили за межі норми, середні показники за наявності малігнізації були вищими, ніж при доброякісному характері утворення і при підозрі на злоякісність пухлини – 2,0 (1,76–2,30) мкМО/л проти 1,45 (0,95–1,97) мкМО/л (p < 0,05) і 1,39 (1,13–2,27) мкМО/л (p < 0,1) відповідно (табл. 2). З наведених даних зрозуміло, що пацієнти з найвищою концентрацією ТТГ та граничними результатами цитологічного дослідження потребують більш ретельного дослідження у порівнянні з пацієнтами, у яких рівень ТТГ має низькі значення. Таким чином, збільшення ТТГ навіть у межах референтних значень корелює з підвищенням ризику малігнізації вузла (r = 0,34, p < 0,05) та даний показник можливо розцінити як незалежний предиктор для ЗН.

< 0.05), FT4 (H = 17.64, p < 0.001) and FT3 (H = 12.41, p < 0.01). So, despite the fact that the values of TSH in the serum of most patients (96.7 %) did not exceed normal, the average values of present malignancy was higher than in the benign nature of the tumor and suspected malignancy of the tumor – 2.0 (1.76–2.30) μIU/l vs. 1.45 (0.95–1.97) μIU/l (p < 0.05) and 1.39 (1.13–2.27) μIU/l (p < 0.1), respectively (Table 2). The data above show that patients with the highest concentration of TSH and borderline results of cytological study require more thorough examination compared to patients who have low TSH levels. Thus, increasing TSH even within the reference values correlates with an increased risk of malignancy of the nodule (r = 0.34, p < 0.05) and this param can be regarded as an independent predictor for malignancy.

The level of free T4 (FT4) in the serum of patients showed an inverse correlation between the indicators and

Таблиця 2. Показники рівня гормонів щитоподібної залози у пацієнтів груп дослідження

Table 2. Thyroid hormone levels in patients of groups under study

Показник Parameter	Група Group	Min – max	Me (25–75 %)	Відмінність між групами в цілому General difference between the groups	Відхилення від норми Deviation from the norm (%)	Референтні значення Reference values
Тиреотропний гормон, мкМО/л Thyroid-stimulating hormone, μmol/l	I	0,01–3,0	1,45 (0,95–1,97)	p = 0,026 H = 7.30	11,1	0,27– 4,2
	II	0,30–2,75	1,39 (1,13–2,27)		–	
	III	0,95–2,66	2,00 (1,76–2,30)*		–	
Тироксин вільний, пмоль/л Free thyroxine, pmol/l	I	2,10–18,63	14,00 (8,00–16,29)	p < 0,001 H = 17,64	33,3	12,0–22,0
	II	1,12–13,5	1,94 (1,44–7,00)**		90,0	
	III	1,07–22,1	1,90 (1,21–9,00)**		90,9	
Трийодтиронін вільний, пмоль/л Free triiodthyronine, pmol/l	I	4,67–6,30	5,67 (5,10–6,20)	p = 0,002 H = 12,41	–	3,1–6,8
	II	3,9–8,3	6,30 (5,40–8,00)		40,0	
	III	3,87–7,5	4,90 (4,00–5,30)*#		18,2	
Антитіла до тиреопероксидази, МО/мл Anti-thyroid peroxidase autoantibodies, IU/ml	I	13,7–47,9	23,0 (18,1–24,0)	p = 0,903 H = 0,20	11,1	До 34 As high as 34
	II	14,9–60,9	19,0 (18,1–23,3)		10,0	
	III	11,0–75,2	21,9 (16,9–25,8)		9,1	

Примітки:
1. * – p < 0,05, ** – p < 0,001 порівняно з I групою;
2. # – p < 0,001 порівняно з II групою (за критерієм МС).

Notes:
1. * – p < 0.05, ** – p < 0.001 in comparison with Group I;
2. # – p < 0.001 in comparison with Group II (by MC criterion).

Рівень вільного Т4 (FT4) у сироватці крові тематичних хворих показав наявність зворотної кореляції між показниками і потенціалом злоякісності утворень – r = –0,45; p < 0,001. При доброякісному ураженні ЩЗ (I група) рівень FT4 лише у третини пацієнтів (33,3 %) був нижче за норму, коливався від 2,10 до 18,63 пмоль/л і в середньому дорівнював 14,0 (8,0–16,29) пмоль/л (табл. 2). Навпаки, абсолютна більшість пацієнтів II та III груп (90 %) мали дуже низьку концентрацію цього гормону у сироватці крові – медіана показника була в 7,2–7,4 разу меншою за показник в I групі (p < 0,001). Отже, низький рівень FT4 може

the potential of tumor malignancy – r = –0.45; p < 0.001. In case of benign thyroid involvement (Group I), FT4 level only in one third of patients (33.3 %) was below normal range, varied from 2.10 to 18.63 pmol/l and on average was 14.0 (8.0–16.29) pmol/l (Table 2). On the contrary, the vast majority of patients in Group II and Group III (90 %) had a very low concentration of this hormone in the serum – the median rate was 7.2–7.4 times lower than in Group I (p < 0.001). Consequently, FT4 low level may serve as a differential diagnostic criterion and indicate a potentially malignant origin of the nodule.

слугувати диференційно-діагностичним критерієм і вказувати на потенційно злоякісне походження утворення.

На противагу попередньому гормону, концентрація вільного Т3 (FT3) у сироватці крові більшості хворих з утвореннями ЩЗ (80,0 %) не виходила за межі референтного інтервалу. Водночас установлений вірогідний зсув значень FT3 залежно від ступеня злоякісності вузла. Так, для доброякісних утворень та при підозрі на злоякісність пухлини рівень гормону здебільшого наближався до верхньої межі норми або перевищував її, у той час як при метастатичному ураженні ЩЗ його значення знаходилось усередині референтного інтервалу ($p < 0,05$ у порівнянні з попередніми групами) (табл. 1).

Щодо рівнів АТ-ТПО, то у дослідженні не було відзначено суттєвих розбіжностей між групами пацієнтів ($H = 0,20$, $p < gt; 0,05$), тобто не виявлено процесу імуногенного руйнування ЩЗ. Тому автоімунний статус не слугує прогностичним чинником малігнізації.

У таблиці 3 наведені результати, які характеризують показники загальноклінічного аналізу крові у хворих із вузловими утвореннями ЩЗ. Установлено вірогідні відмінності між рівнями формених елементів крові, їх параметрів (об'єм та ін.) та співвідношень у групах дослідження.

In contrast to the previous hormone, free T3 (FT3) concentration in the serum of most patients with thyroid tumors (80.0 %) did not exceed the reference range. At the same time, a probable shift of FT3 values depending on the degree of malignancy of the nodule was detected. Thus, for benign tumors and suspected malignancy, the hormone level mostly reached the upper limit of normal range or exceeded it, while in metastatic thyroid involvement, its value was within the reference range ($p < 0.05$ compared to previous groups) (Table 1).

Regarding the levels of AB-TPO, the study did not show significant differences between groups of patients ($H = 0.20$, $p < gt; 0.05$), i. e. no process of immunogenic thyroid destruction was detected. For that reason, autoimmune status does not serve as a prognostic factor for malignancy.

Table 3 presents the results characterizing full blood count values in patients with thyroid nodules. Significant differences between the levels of blood cells, their parameters (volume, etc.) and the ratios in the groups under study were ascertained.

It was found that patients of Group I were characterized by a significant ($p < 0.05$) decrease in total hemoglobin, its average content and concentration in erythrocytes compared to patients of Group II and Group III under study. Microcytic anemia was also significantly more common ($p < 0.05$) in Group I patients.

Таблиця 3. Середні показники загальноклінічного аналізу крові у пацієнтів груп дослідження

Table 3. The average full blood count values in patients of groups under study

Показник Parameter	Референтні значення Reference values	Групи дослідження Groups under study			Відмінність між групами в цілому General difference between the groups
		1 група Group 1 (n = 18)	2 група Group 2 (n = 20)	3 група Group 3 (n = 22)	
Лейкоцити, 10^9/л White blood cells, 10^9/l	3,98–10,04	8,32 ± 0,62	7,06 ± 0,49	9,55 ± 0,66#	p = 0,015 F = 4,53
Еритроцити, 10^{12}/л Red blood cells, 10^{12}/l	3,93–6,09	4,04 ± 0,23	4,21 ± 0,16	4,11 ± 0,12	p = 0,792 F = 0,23
Гемоглобін, г/л Hemoglobin, g/l	112–175	103,3 ± 4,9	128,2 ± 5,0*	122,9 ± 4,0*	p = 0,001 F = 7,69
Гематокрит, % Hematocrit, %	34,1 – 51	34,8 ± 1,4	40,8 ± 1,7*	39,4 ± 1,2*	p = 0,018 F = 4,32
Середній об'єм еритроцита, фл Mean corpuscular volume, fl	79–94,8	88,4 ± 3,2	96,9 ± 1,7*	95,9 ± 1,4*	p = 0,015 F = 4,56
Середній вміст гемоглобіну, пг Mean corpuscular hemoglobin, pg	25,6–32,2	26,4 ± 1,3	30,6 ± 0,6*	30,0 ± 0,6*	p = 0,002 F = 6,72
Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті, г/л Mean corpuscular hemoglobin concentration, g/l	322–365	296,2 ± 5,1	315,7 ± 2,7*	311,9 ± 2,5*	p = 0,001 F = 8,31
Тромбоцити, 10^9/л Platelet count, 10^9/l	163–369	387,7 ± 61,9	220,4 ± 27,2*	299,9 ± 21,0	p = 0,015 F = 4,56
Середній об'єм тромбоцита, фл Mean platelet volume, fl	6,0–13,9	10,33 ± 0,19	11,23 ± 0,19*	10,69 ± 0,23	p = 0,015 F = 4,53
Процент великих тромбоцитів, % Percentage of large platelets, %	13,0–43,0	28,2 ± 1,7	35,0 ± 1,8*	30,4 ± 1,9	p = 0,033 F = 3,62
Тромбокрит, % Thrombocrit, %	0,10–0,40	0,39 ± 0,06	0,25 ± 0,03*	0,31 ± 0,02	p = 0,022 F = 4,07
Мікроцити, % MicroR, %	<	1,6 (1,4–21,8)	0,6 (0,3–1,7)*	0,6 (0,3–2,1)*	p = 0,005 H = 10,4

Таблиця 3. *Продовження*
Table 3. *Continuing*

Показник Parameter	Референтні значення Reference values	Групи дослідження Groups under study			Відмінність між групами в цілому General difference between the groups
		1 група Group 1 (n = 18)	2 група Group 2 (n = 20)	3 група Group 3 (n = 22)	
Макроцити, % MacroR, %	<	4,5 (3,8–7,0)	5,9 (3,9–7,8)	4,6 (3,5–7,5)	p = 0,447 H = 1,61
Нейтрофіли, % Percent of neutrophils, %	34–71,9	65,6 (52,0–68,1)	52,7 (43,3–68,1)	59,5 (53,4–69,3)	p = 0,496 H = 1,4
Лімфоцити, % Percent of lymphocytes, %	19,5–53,5	24,9 (19,4–31,7)	31,9 (19,7–46,5)	25,4 (19,7–34,5)	p = 0,231 H = 2,93
Моноцити,% Percent of monocytes, %	4,7–12,5	7,5 (7,1–9,7)	10,3 (6,9–12,4)	9,3 (6,3–13,4)	p = 0,437 H = 1,65
Еозинофіли, % Percent of eosinophils, %	0,7–7,0	1,7 (1,0–3,0)	1,8 (0,9–2,7)	3,0 (1,4–4,4) #	p = 0,044 H = 6,23
Базофіли, % Percent of basophils, %	0,1–1,2	0,3 (0,3–1,1)	0,4 (0,3–0,5)	0,5 (0,5–0,8) #	p = 0,056 H = 5,75
Незрілі гранулоцити, % Percent of immature granulocytes, %	0,0–0,6	0,3 (0,2–0,5)	0,4 (0,2–0,6)	0,3 (0,2–0,5)	p = 0,956 H = 0,09

Примітки:
1. Середні показники представлені як M ± m або Me (25–75 %);
2. * – p < 0,05 у порівнянні з I групою; # – p < 0,05 у порівнянні з II групою (за відповідними критеріями HSD і MC).
Notes:
1. Average data are presented as M ± m or Me (25–75 %);
2. * – p < 0,05 in comparison with Group I; # – p < 0.05 in comparison with with Group II (according to the corresponding criteria of HSD and MC).

Установлено, що для пацієнтів I групи з доброякісним процесом у ЩЗ характерне вірогідне (p < 0,05) зниження загального рівня гемоглобіну, його середнього вмісту і концентрації в еритроциті у порівнянні з пацієнтами II та III груп дослідження. У пацієнтів I групи також вірогідно частіше (p < 0,05) мала місце мікроцитарна анемія.

На підставі проведених досліджень для II групи встановлено вірогідне (p < 0,05) зниження загальної кількості тромбоцитів та показника тромбокриту, а також підвищення середнього об'єму тромбоцитів та відсотка великих тромбоцитів у порівнянні з I групою (табл. 3).

Показники крові при злоякісному процесі у ЩЗ (III група) характеризуються підвищеним рівнем лейкоцитів та частки еозинофілів і базофілів у лейкоцитарній формулі у порівнянні з II групою (p < 0,05), але не вище референтного значення.

ВИСНОВКИ

1. За результатами комплексного дослідження пацієнтів із вузловими утвореннями ЩЗ показана діагностична значущість оцінки тиреоїдного статусу та показників загальноклінічного аналізу.

2. Для доброякісних утворень ЩЗ (I група) характерні наступні дані: рівень вільного тироксину (FT4) у сироватці крові 66,7 % пацієнтів не виходив за межі норми й у середньому дорівнював 14,0 (8,0–16,29) пмоль/л; концентрація FT3 в усіх випадках відповідала референтним показникам, але зі зміщенням середніх рівнів до верхньої межі норми (5,67 (5,10–6,20) пмоль/л). Ця група достовірно асоціюється

Based on the studies performed for Group II, a significant (p < 0.05) decrease in total platelet count and plateletcrit, as well as an increase in the average platelet volume and the percentage of large platelets compared to Group I (Table 3) were established.

Blood values in the malignant process in the thyroid gland (Group III) are characterized by increased levels of leukocytes and the proportion of eosinophils and basophils in the leukocyte formula compared to Group II (p < 0.05), but not higher than the reference value.

CONCLUSIONS

1. According to the findings of a comprehensive examination of patients with thyroid nodules, the diagnostic significance of the assessment of thyroid status and full blood count values is shown.

2. Benign thyroid nodules (Group I) are characterized by the following data: free thyroxine (FT4) level in the serum in 66.7 % of patients did not exceed normal range and averaged 14.0 (8.0–16.29) pmol/l; FT3 concentration in all cases corresponded to the reference values, but with a shift of the average levels to the upper limit of normal range (5.67 (5.10–6.20) pmol/l). This group is likely to be associated with younger patients (46.6 ± 3.7 years).

з більш молодим віком пацієнтів (46,6 ± 3,7 років). Наявність зниженої концентрації гемоглобіну у периферичній крові та мікроцитарної анемії у хворих I групи потребують посистемного додаткового обстеження.

3. До диференційно-прогностичних маркерів утворення ЩЗ з підозрою на злоякісність пухлини віднесено: дуже низьку концентрацію FT4 у сироватці крові (1,94 (1,44–7,00) пмоль/л); високий рівень продукції FT3 у 40,0 % випадків зі зміщенням середніх значень до верхньої межі референтного інтервалу (6,30 (5,40–8,00) пмоль/л; вірогідне ($p < 0,05$) зниження кількості тромбоцитів та показника тромбокриту на тлі підвищення середнього об'єму тромбоцитів та відсотка великих тромбоцитів проти доброякісного процесу в ЩЗ.

4. Тиреоїдний статус пацієнтів зі злоякісним утворенням ЩЗ (III група) характеризується підвищеним рівнем ТТГ у порівнянні з доброякісним характером утворення ($p < 0,05$) і при підозрі на злоякісність пухлини ($p < 0,1$), але у межах референтного інтервалу; суттєвим зниженням продукції FT4 у сироватці крові (в 7,4 разу в порівнянні з доброякісним перебігом; $p < 0,001$) на тлі середньо-нормативних рівнів FT3. Лейкоцитограма таких пацієнтів вирізняється підвищеним рівнем лейкоцитів та частки еозинофілів і базофілів у порівнянні з II групою ($p < 0,05$), але в межах референтних значень.

5. Результати комплексної оцінки тиреоїдного статусу та показників загальноклінічного аналізу крові у пацієнтів із вузловими утвореннями ЩЗ можуть бути використані в умовах передопераційної діагностики, як диференційно-прогностичний інструмент для оцінки їх злоякісного потенціалу.

Reduced hemoglobin concentration in the peripheral blood and microcytic anemia in patients of Group I require additional systemic examination.

3. Differential-prognostic markers of thyroid nodules with suspected malignancy include: very low concentration of FT4 in serum (1.94 (1.44–7.00) pmol/l); high level of FT3 production in 40.0 % of cases with a shift of the average values to the upper limit of the reference interval (6.30 (5.40–8.00) pmol/l, significant ($p < 0.05$) decrease in platelet count and plateletcrit in the setting of increasing average platelet volume and the percentage of large platelets vs the benign process in the thyroid gland.

4. Thyroid status of patients with malignant thyroid tumors (Group III) is characterized by increased levels of TSH compared to benign tumors ($p < 0.05$) and in suspected malignancy ($p < 0.1$), but within the reference range; a significant decrease in the production of FT4 in the serum (7.4 times compared to the benign course; $p < 0.001$) in the setting of average regulatory levels of FT3. The leukocytogram of such patients is characterized by increased levels of leukocytes and the proportion of eosinophils and basophils compared to Group II ($p < 0.05$), but within the reference values.

5. The outcomes of a comprehensive assessment of thyroid status and full blood count values in patients with thyroid nodules can be used in preoperative diagnosis as a differential prognostic tool to assess their malignant potential.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics. *A cancer journal for clinicians.* 2019. Vol. 69(1). P. 7–34. DOI: https://doi.org/10.3322/caac.21551
2. Fedorenko Z. P., Michailovich Y. Y., Goulak L. O. et al. Characteristics of the oncoepidemiological process and the state of organization of anti-cancer control in Ukraine in 2018–2019. *Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine.* 2019. Vol. 21. № 21. 13 p.
3. Džepina D., Zurak K., Petric V. et al. Pathological characteristics and clinical perspectives of papillary thyroid cancer: study of 714 patients. *European archives of oto-rhino-laryngology*. 2014. Vol. 271. P. 141–148. DOI: https://doi.org/10.1007/s00405-013-2472-6
4. Lei S., Ding Z., Ge J., Zhao D. Association between prognostic factors and clinical outcome of well-differentiated thyroid carcinoma: A retrospective 10-year follow-up study. *Oncology letters*. 2015. Vol. 10(3). P. 1749–1754. DOI: https://doi.org/10.3892/ol.2015.3416
5. Устінов О. Вплив Чорнобильської аварії на розвиток патології щитоподібної залози. *Український медичний часопис*. 2011. № 2. 11 с. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2011_2_6
6. Aschebrook-Kilfoy B., James B., Nagar S., Kaplan S., Seng V. et al. Risk Factors for Decreased Quality

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *A cancer journal for clinicians.* 2019;69(1):7–34. (In English). DOI: https://doi.org/10.3322/caac.21551
2. Fedorenko ZP, Michailovich YY, Goulak LO et al. Characteristics of the oncoepidemiological process and the state of organization of anti-cancer control in Ukraine in 2018–2019. *Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine.* 2019;21(21):13. (In English).
3. Džepina D, Zurak K, Petric V et al. Pathological characteristics and clinical perspectives of papillary thyroid cancer: study of 714 patients. *European archives of oto-rhino-laryngology*. 2014;271:141–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s00405-013-2472-6
4. Lei S, Ding Z, Ge J, Zhao D. Association between prognostic factors and clinical outcome of well-differentiated thyroid carcinoma: A retrospective 10-year follow-up study. *Oncology letters*. 2015;10(3):1749–54. (In English). DOI: https://doi.org/10.3892/ol.2015.3416
5. Ustinov O. Injection of Chornobil's accident on the development of pathology of shield-like disease. *Ukrainian medical chasopis*. 2011;2:11. (In Ukrainian). URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2011_2_6
6. Aschebrook-Kilfoy B, James B, Nagar S, Kaplan S, Seng V et al. Risk Factors for Decreased Quality of

of Life in Thyroid Cancer Survivors: Initial Findings from the North American Thyroid Cancer Survivorship Study. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2015. Vol. 25(12). P. 1313–1321. DOI: https://doi.org/10.1089/thy.2015.0098

7. Applewhite M. K., James B. C., Kaplan S. P. et al. Quality of Life in Thyroid Cancer is Similar to That of Other Cancers with Worse Survival. *World journal of surgery*. 2016. Vol. 40. P. 551–561. DOI: https://doi.org/10.1007/s00268-3300-5
8. Паламарчук А. В., Власенко М. В. Діагностика вузлових утворень щитоподібної залози. *Практикуючий лікар.* 2018. Т. 7, № 4. С. 46–52. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/PraktLik_2018_7_4_9
9. Haugen B. R., Alexander E. K., Bible K. C. et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016. Vol. 26. P. 131–133. DOI: https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020
10. Alshaikh S., Harb Z., Aljufairi E., Ali Almahari S. Classification of thyroid fine-needle aspiration cytology into Bethesda categories: An institutional experience and review of the literature. Affiliations expand. PMID: 29531571
11. PMCID: PMC5841007 DOI: https://doi.org/10.4103/cytojournal.cytojournal_32_17
12. Поморцев А. В. Возможности эластографии сдвиговой волны в дифференциальной диагностике очаговой патологии щитовидной железы. *Лучевая диагностика и лучевая терапия*. 2011. № 3. С. 60–65.
13. Shamsiyev A. M., Khusinova S. A. The influence of environmental factors on human health in Uzbekistan. The Socio-Economic Causes and Consequences of Desertification in Central Asia. Springer, Dordrecht. 2008. P. 249–252.
14. Юсупов С. А. Віддалені результати оперативного лікування вузлових утворів щитоподібної залози. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2017. № 1.
15. Соловов В. А., Махонин А. А. Дифференциальная диагностика узловых образований щитовидной железы. 2018.
16. Yusupov Sh. A., Kurbaniyazov Z. B., Zayniev A. F. Вузлові утворення щитоподібної залози. Стан проблеми. DOI: https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.1.8773
17. Tessler F. N., Middleton W. D., Grant E. G., Hoang J. K., Berland L. L. et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *Journal of the American College of Radiology.* 2017. Vol. 14(5). P. 587–595. DOI: https://doi.org/10.1016/ jacr.2017.01.046

Life in Thyroid Cancer Survivors: Initial Findings from the North American Thyroid Cancer Survivorship Study. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2015;25(12):1313–21. (In English). DOI: https://doi.org/10.1089/thy.2015.0098

7. Applewhite MK, James BC, Kaplan SP et al. Quality of Life in Thyroid Cancer is Similar to That of Other Cancers with Worse Survival. *World journal of surgery*. 2016;40:551–61. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s00268-3300-5
8. Palamarchuk AV, Vlasenko MV. Diagnosis of nodules of the thyroid gland. *Practitioner*. 2018;7(4):46–52. (In Ukrainian). URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/PraktLik_2018_7_4_9
9. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26:131–3. (In English). DOI: https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020
10. Alshaikh S, Harb Z, Aljufairi E, Ali Almahari S. Classification of thyroid fine-needle aspiration cytology into Bethesda categories: An institutional experience and review of the literature. Affiliations expand. (In English). PMID: 29531571
11. PMCID: PMC5841007 DOI: https://doi.org/10.4103/cytojournal.cytojournal_32_17
12. Pomortsev AV. Possibilities of shear wave elastography in differential diagnosis of focal thyroid pathology. *Radiation diagnostics and radiation therapy.* 2011;3:60–5. (In Russian).
13. Shamsiyev AM, Khusinova SA. The influence of environmental factors on human health in Uzbekistan. The Socio-Economic Causes and Consequences of Desertification in Central Asia. Springer, Dordrecht. 2008;249–52. (In English).
14. Yusupov SA. Long-term results of surgical treatment of thyroid nodules. *Achievements of clinical and experimental medicine.* 2017;1. (In Ukrainian).
15. Solovov BA, Makhonin AA. Differential diagnosis of thyroid nodules. 2018. (In Russian).
16. Yusupov ShA, Kurbaniyazov ZB, Zayniev AF. NODAL FORMATIONS OF THE THYROID GLAND. STATUS OF THE PROBLEM (In Ukrainian). DOI: https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.1.8773
17. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *Journal of the American College of Radiology.* 2017;14(5):587–95. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/ jacr.2017.01.046

Перспективи подальших досліджень

Періодичний моніторинг міжнародних рекомендацій щодо корекції та перегляду протоколу з діагностики захворювань щитоподібної залози.

Пріоритетність напрямку досліджень складає розробка та оптимазація технології ранньої діагностики зі створенням калькулятора ризику патології.

Перспективою подальших розробок є проведення досліджень із пошуку дефіцитів, пов'язаних з анемічним синдромом та виявлення ранніх маркерів неефективного еритропоезу. Це дозволить своєчасно сформувати індивідуальну систему оцінки ризику у пацієнтів та організувати низку профілактичних заходів із підведенням в окремий ранг відмінностей між групами.

Prospects for further research

Periodic monitoring the international guidelines regarding correction and revision of the protocol for the diagnosis of thyroid disease.

The priority of research areas is development and optimizing early diagnosis technology along with creation of a pathology risk calculator.

Further research is needed to investigate deficiencies associated with anemic syndrome and detect early markers of ineffective erythropoiesis. This will make it possible to timely form an individual system of risk assessment in patients and arrange a number of preventive measures to bring differences between groups to a separate rank.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють, що не мали конфлікту інтересів при написанні цієї статті.

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.

Подяка

Особиста подяка доктору медичних наук, професору І. С. Шпоньці за консультацію з приводу оформлення статті з огляду на сучасні вимоги.

Acknowledgment

Personal gratitude to Doctor of Medical Science, Professor I. S. Shponka for advice on designing the article in view of current requirements.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Поліон Микита Юрійович – кандидат медичних наук, доцент Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»; вул. Володимира Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, Україна, 49044;

e-mail: polion.mykyta@gmail.com

моб.: +38 (067) 562-14-76.

Внесок автора: *розробка концепції дослідження, критичний огляд.*

Гладких Надія Олександрівна – аспірант кафедри клінічної лабораторної діагностики Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; пр-т Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: gladkikh2602@icloud.com

моб.: +38 (098) 268-32-54.

Внесок автора: *розробка дизайну дослідження, збір та аналіз даних, відповідальність за статистичний аналіз, написання статті.*

Залюбовська Ольга Іллівна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; пр. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: kkld1@ukr.net

моб.: +38 (067) 998-90-79.

Внесок автора: *остаточне затвердження статті.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Polion Mykyta Yuriyovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine"; 9, Volodymyr Vernadsky Str., Dnipro, Ukraine, 49044;

e-mail: polion.mykyta@gmail.com

tel.: 38 (067) 562-14-76.

Author's contribution*: study concept development, critical review.*

Hladkykh Nadiia Oleksandrivna – Postgraduate of Department of Clinical Laboratory Diagnostics of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Avenue, Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: gladkikh2602@icloud.com

tel.: +38 (098) 268-32-54.

Author's contribution: *study design development, data collection and analysis, responsibility for statistical analysis, writing the article.*

Zalyubovska Olga Illivna – Doctor of Medical Science, Professor, Head of Department of Clinical Laboratory Diagnostics of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Avenue, Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: kkld1@ukr.net

tel.: +38 (067) 998-90-79.

Author's contribution: *final approval of the article.*

Гриценко Петро Олексійович – кандидат медичних наук, доцент Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»; вул. Володимира Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, Україна, 49044;
e-mail: p-f@ukr.net
моб.: +38 (066) 779-04-79.
Внесок автора: *підбір літературних джерел.*

Hrytsenko Petro Oleksiiovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine"; 9, Volodymyr Vernadsky Str., Dnipro, Ukraine, 49044;
e-mail: p-f@ukr.net
tel.: +38 (066) 779-04-79
Author's contribution*: literature sourcing.*

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.58-69
УДК: 616.12–005.8.001.57:616–001.18:611.018.013.395

Допплерографічне дослідження аорти після терапевтичної гіпотермії та введення МСК при експериментальному інфаркті міокарда

Чиж М. О.[1], ORCID: 0000-0003-0085-296X, e-mail: n.chizh@ukr.net
Манченко А. О.[1, 2], ORCID: 0000-0001-5982-4504, e-mail: anna.gorlenko@gmail.com
Трофімова А. В.[1], ORCID: 0000-0002-4662-1318, e-mail: fortomi@rambler.ru
Бєлочкіна І. В.[1], ORCID: 0000-0003-0090-2971, e-mail: ibelochkina@ukr.net
[1] *Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, Харків, Україна*
[2] *Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна*

Doppler examination of aorta after therapeutic hypothermia and administering MSCs in experimental myocardial infarction

Chyzh M. O.[1], ORCID: 0000-0003-0085-296X, e-mail: n.chizh@ukr.net
Manchenko A. O.[1, 2], ORCID: 0000-0001-5982-4504, e-mail: anna.gorlenko@gmail.com
Trofimova A. V.[1], ORCID: 0000-0002-4662-1318, e-mail: fortomi@rambler.ru
Belochkina I. V.[1], ORCID: 0000-0003-0090-2971, e-mail: ibelochkina@ukr.net
[1] *Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine*
[2] *V. N. Karazin Kharkiv National University of Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine*

Ключові слова:
експериментальний інфаркт міокарда, ультразвукове дослідження, терапевтична гіпотермія, мезенхімальні стромальні клітини.

Для цитування:
Чиж М. О., Манченко А. О., Трофімова А. В., Бєлочкіна І. В. Допплерографічне дослідження аорти після терапевтичної гіпотермії та введення МСК при експериментальному інфаркті міокарда. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021. Т. XXIX. № 1. С. 58–69. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.58-69

Для кореспонденції:
Чиж Микола Олексійович
Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, відділ експериментальної кріомедицини;
вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;
e-mail: n.chizh@ukr.net

© *Чиж М. О., Манченко А. О., Трофімова А. В., Бєлочкіна І. В., 2021*

РЕЗЮМЕ
Актуальність. На сьогоднішній день здійснюються спроби відновлення пошкодженого міокарда при гострому інфаркті міокарда (ІМ) шляхом застосування препаратів біологічного походження, які спроможні стимулювати репаративну регенерацію, у тому числі і використання мезенхімальних стромальних клітин (МСК). З іншого боку, застосування терапевтичної гіпотермії в ранні часи після виникнення порушення кровотоку у вінцевих артеріях сприяє зниженню рівня метаболізму у кардіоміоцитах і, відповідно, гальмуванню утворення вільних радикалів, інгібуванню апоптозу.
Мета роботи – проведення та аналіз допплерографії висхідного відділу аорти щурів з експериментальним ІМ для оцінки систолічної функції міокарда лівого шлуночка після поєднаного використання терапевтичної гіпотермії і введення алогенних МСК.
Матеріали та методи. Дослідження було проведено на 90 безпорідних білих щурах масою 240–270 г. Інфаркт міокарда відтворювали шляхом перев'язки лівої коронарної артерії. Терапевтичну гіпотермію проводили в холодовій камері протягом 60 хв. Локальна температура шкіри комірцевої зони підтримувалася на рівні +4 °С. Суспензію алогенних кріоконсервованих МСК плаценти вводили одноразово внутрішньовенно. Сонографічне дослідження висхідного відділу аорти на 7-му і 30-ту добу після перев'язки коронарної артерії проводили на ультразвуковому ехотомоскопі «Сономед 500» у В-режимі з ефектом Допплера (PW режим).
Результати та їх обговорення. Дослідження аортального кровотоку показало, що на 7-му добу після перев'язки коронарної артерії у щурів відмічалось зниження максимальної систолічної швидкості та тенденція до зростання діастолічної швидкості кровотоку. Ці зміни відбивались на пульсаційному індексі та систоло-діастолічному співвідношенні. Зменшення індексу Стюарта на 19 % підтверджувало розвиток у щурів контрольної групи систолічної дисфункції, ступінь якої не зменшувався до 30-ї доби експерименту.

Вплив алогенних МСК на процес ремоделювання серця щурів після перев'язки лівої коронарної артерії проявлявся на 7-му добу (гостра стадія перебігу інфаркту міокарда) аномально низькими (нижче контролю) показниками кровотоку в аорті з повним відновленням гемодинаміки на 30-ту добу експерименту (стадія рубцювання).
Поєднане використання терапевтичної гіпотермії та введення алогенних МСК сприяло мінімальному відхиленню показників гемодинаміки від норми. На 7-му добу відмічали лише збільшення середньої швидкості кровотоку в аорті на 29 % та зниження систоло-діастолічного співвідношення на 12 % в порівнянні з відповідним показником норми, що свідчило про компенсацію насосної функції міокарда
Висновки. Допплерографічна оцінка систолічної та діастолічної швидкостей кровотоку у висхідному відділі аорти щурів дозволяє опосередковано зафіксувати наявність та ступінь систолічної дисфункції лівого шлуночка і здійснювати динамічний контроль за скоротливою функцію міокарда на фоні інфаркту. Поєднане застосування терапевтичної гіпотермії з уведенням алогенних МСК після перев'язки лівої коронарної артерії сприяє підтриманню показників гемодинаміки в аорті на рівні, близькому до норми, як під час гострої фази розвитку інфаркту міокарда, так і на стадії рубцювання.

Keywords:
experimental myocardial infarction, ultrasound, therapeutic hypothermia, mesenchymal stromal cells.

For citation:
Chyzh MO, Manchenko AO, Trofimova AV, Belochkina IV. Doppler examination of aorta after therapeutic hypothermia and administering MSCs in experimental myocardial infarction. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2021;29(1): 58–69. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.58-69

For correspondence:
Chyzh Mykola Oleksiiovych
Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Department of Experimental Cryomedicine;
23, Pereyaslavska Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;
e-mail: n.chizh@ukr.net

© Chyzh M. O., Manchenko A. O., Trofimova A. V., Belochkina I. V., 2021

ABSTRACT
Background. At present, there are attempts aimed at repairing the myocardium affected by acute myocardial infarction (MI) via biologically sourced drugs, which are able to stimulate reparative regeneration, including the use of mesenchymal stromal cells (MSCs). On the other hand, therapeutic hypothermia initially after the occurrence of impaired blood flow in the coronary arteries aids in reducing the level of metabolism in cardiomyocytes and, accordingly, suppressing the formation of free radicals and inhibiting apoptosis.
Purpose – performing and analysing Doppler sonography of the ascending aorta in rats with experimental MI in order to assess the systolic function of the left ventricular myocardium influenced by the combined use of therapeutic hypothermia and administering allogeneic MSCs.
Materials and methods. The study involved 90 outbred white rats weighing 240–270 g. Myocardial infarction was reproduced by ligating the left coronary artery. Therapeutic hypothermia was performed in a cold chamber, 60 minutes long. The local skin temperature of the neck area was maintained at +4 °C. A suspension of allogeneic cryopreserved MSCs of the placenta was administered once intravenously. Sonography of the ascending aorta on day 7 and day 30 after ligating the coronary artery was carried out by means of «Сономед 500» ultrasound scanner in B-mode with the Doppler (PW-mode).
Results. Studying the aortic blood flow showed that on day 7 after ligating the coronary artery, rats had a decrease in max systolic velocity and a tendency to increase diastolic blood flow velocity. Those changes influenced the pulsatility index and systolic-diastolic ratio. A 19 % decrease in the Stewart index confirmed the development of systolic dysfunction in the control group, the severity of which did not decrease until day 30 of the experiment.
The impact of allogeneic MSCs on the process of remodeling the heart of rats after ligating the left coronary artery was evident on day 7 (acute stage of myocardial infarction) via abnormally low (below control) blood flow in the aorta with complete hemodynamics restoring on day 30 of the experiment.
The combination of therapeutic hypothermia and administering allogeneic MSCs aided in the minimal deviation of hemodynamic parameters from the normal range. On day 7, there was only an increase in the average aortic blood flow rate by 29%, and a decrease in systolic-diastolic ratio by 12% compared to the corresponding normal range, suggesting compensation of the pumping function of the myocardium.

Conclusions. Doppler assessment of systolic and diastolic blood flow velocities in the ascending aorta of rats makes it possible to indirectly record the presence and severity of systolic dysfunction of the left ventricle and follow up myocardial contractile function affected by MI. The combination of therapeutic hypothermia and administering allogeneic MSCs after ligating the left coronary artery helps to maintain hemodynamic parameters in the aorta at a level close to normal range during the acute phase of myocardial infarction as well as at the stage of scarring.

Рукопис надійшов	Отримано після рецензування	Прийнято до друку
Manuscript was received	*Received after review*	*Accepted for printing*
14.10.2020	17.11.2020	18.01.2021

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Робота виконана в рамках наукової роботи Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України «Деструктивні та відновні процеси в тканинах *in vivo* після дії низьких температур та біологічно активних речовин» (номер державної реєстрації: 0117U000849, фундаментальна, керівник – кандидат медичних наук, старший дослідник, в. о. завідувача відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України Чиж М. О.).

Connection with scientific programs, plans and topics

The study has been carried out within the scope of the research project of Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine "Destructive and Regenerative Processes in Tissues in vivo after effect of Low Temperature and Biological Active Substances" (state registration No: 0117U000849, fundamental, led by Candidate of Medical Science, Senior Researcher, Acting Head of Experimental Cryomedicine Department of Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine Chyzh M. O.).

ВСТУП

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – одне з найпоширеніших серцево-судинних захворювань, що призводить до високої смертності та інвалідизації населення, у більшості випадків від серцевої постінфарктної недостатності. В Україні рівень госпіталізації первинних пацієнтів із проявом гострого коронарного синдрому перевищує 45 тис. на рік [1]. Несвоєчасне звернення за медичною допомогою, обмежена кількість кардіохірургічних стаціонарів та не завжди результативна консервативна терапія стимулює пошук нових, більш ефективних методів лікування гострого інфаркту міокарда (ІМ).

Зростання серцевої постінфарктної недостатності певною мірою обумовлене низькою здатністю кардіоміоцитів до проліферації. Здійснюються спроби відновлення пошкодженого міокарда шляхом застосування препаратів біологічного походження, зокрема мезенхімальних стромальних клітин (МСК), які спроможні стимулювати репаративну регенерацію [2]. Припускають, що після трансплантації МСК мігрують до зони тканинного запалення і під впливом навколишнього середовища виділяють низку факторів, які зрештою сприяють більш швидкому процесу

INTRODUCTION

Coronary heart disease (CHD) is one of the most common cardiovascular diseases leading to high mortality and disability of the population, in most cases, due to post-infarction heart failure. In Ukraine, the hospitalization rate of primary patients with signs of acute coronary syndrome exceeds 45 thousand per year [1]. Late seeking medical advice, limited number of cardiac surgery hospitals and conservative treatment, which does not seem to be always efficacious, trigger the search for new, more effective therapy of acute myocardial infarction (MI).

The increasing rate of postinfarction heart failure results, to a certain extent, from the low capability of cardiomyocytes to proliferate. Attempts are being made to restore the damaged myocardium via biologically sourced drugs, including mesenchymal stromal cells (MSCs), which are capable of stimulating reparative regeneration [2]. They assume that after transplantation, MSCs migrate to the tissue inflammation region and, under the influence of the environment, release a number of factors that, ultimately, contribute to a faster healing process, activation of neoangiogenesis, and improved microcirculation. Restoration of microcirculation and preservation of cell viability in the ischemic region, in its turn, leads to decreasing

загоєння, активації неоангіогенезу та поліпшенню мікрогемоциркуляції. Відновлення мікроциркуляції і збереження життєздатності клітин в ішемізованій зоні, у свою чергу, приводить до зниження об'єму зони некрозу після інфаркту і зменшення площі сполучнотканинного рубця [3, 4].

З іншого боку, застосування терапевтичної гіпотермії в перші години після виникнення порушення кровотоку в вінцевих артеріях сприяє зниженню рівня метаболізму у кардіоміоцитах і, відповідно, гальмуванню утворення вільних радикалів, інгібуванню апоптозу [5, 6]. Гіпотермія здатна лімітувати або запобігти розвитку ішемії при епізодах порушення або повної відсутності кровотоку в органах за рахунок зниження споживання АТФ і необхідності в забезпеченні киснем потрібних для життєдіяльності тканин [7].

Оцінка гемодинаміки серця та великих судин є важливим критерієм визначення подальшої тактики ведення пацієнта. Одним із найбільш поширених неінвазивних методів вивчення морфофункціонального стану серця залишається ехокардіографічне дослідження, яке дозволяє достовірно оцінити в динаміці зміну скоротливості, геометрії міокарда, систолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) при постінфарктному ремоделюванні серця. Особливий інтерес викликає дослідження швидкісних показників кровотоку, стану стінки аорти (еластичність і пружність) [8], характеристика яких опосередковано свідчить про скоротливу функцію міокарда на фоні ІМ та під впливом різних методів лікування.

Мета роботи – проведення та аналіз допплерографії висхідного відділу аорти щурів з експериментальним ІМ для оцінки систолічної функції міокарда лівого шлуночка після поєднаного використання терапевтичної гіпотермії і введення алогенних МСК.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження було проведено на 90 безпорідних білих щурах, масою 240–270 г віком 7 місяців. Експерименти проведені за регламентом, затвердженим Комітетом з біоетики Інституту проблем кріобіології та кріомедицини Національної академії наук України, який було розроблено відповідно до «Загальних принципів експериментів на тваринах», схвалених III Національним конгресом з біоетики (Київ, Україна, 2007) і узгоджених з положеннями «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, Франція, 1986).

Інфаркт міокарда відтворювали шляхом перев'язки низхідної гілки лівої коронарної артерії на межі верхньої та середньої третини судини [9]. Суспензію алогенних кріоконсервованих МСК плаценти вводили одноразово внутрішньовенно. Терапевтичну гіпотермію (ТГ) проводили в холодовій камері протягом 60 хв при t° +4 °С [10].

Після моделювання ІМ всі тварини були розподілені на 4 групи по 15 тварин у кожній: 1 – контроль, ІМ без лікування; 2 – щури з ІМ після ТГ; 3 – щури з ІМ та введенням МСК; 4 – щури з ІМ після ТГ та введенням МСК. Група норми – 15 інтактних щурів.

volume of the necrosis region after a heart attack and decreasing area of the connective tissue scar [3, 4].

On the other hand, therapeutic hypothermia within the first hours after the onset of impaired blood flow in the coronary arteries aids in reducing the metabolic rate in cardiomyocytes and, accordingly, suppressing the formation of free radicals and inhibiting apoptosis [5, 6]. Hypothermia is able to limit or prevent the development of ischemia during episodes of impaired or complete absence of blood flow in organs due to reducing ATP consumption and the need to provide oxygen to the tissues which is essential for vital activity [7].

Assessment of hemodynamics of the heart and large vessels is an important criterion for determining the further strategy for patient management. One of the most common non-invasive methods of studying the morphological and functional state of the heart is echocardiographic examination, which makes it possible to reliably assess the changes in contractility, myocardial geometry, systolic dysfunction of the left ventricle (LV) in postinfarction heart remodeling over time. Studying the velocity indicators of blood flow, the state of the aortic wall (compliance and flexibility) [8] is of particular interest; the characteristic of those ones indirectly indicate the contractile function of the myocardium associated with MI and influenced by various methods of treatment.

Purpose – performing and analysing Doppler sonography of the ascending aorta in rats with experimental MI in order to assess the systolic function of the left ventricular myocardium influenced by the combined use of therapeutic hypothermia and administering allogeneic MSCs.

MATERIALS AND METHODS

The study involved ninety 7-month-old outbred white rats weighing 240–270 g. The experiments were run as per the regulations approved by the Bioethics Committee of the Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, which were developed in accordance with "General ethical principles of experiments on animals", adopted by the III National Congress on Bioethics (Kiev, Ukraine, 2007) and confirmed with the regulations of the European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (Strasbourg, France, 1986).

Myocardial infarction was reproduced by ligating the descending branch of the left coronary artery on the border of the upper and middle third of the vessel [9]. A suspension of allogeneic cryopreserved placental MSCs was injected intravenously once. Therapeutic hypothermia (TH) was being performed in a cold chamber, 60 min long at +4° centigrade [10].

After MI modelling, all animals were divided into 4 groups, represented by 15 animals each: 1 – control, MI without treatment; 2 – rats with MI after TH; 3 – rats with MI and MSCs administering; 4 – rats with MI after TH and administering MSCs. The group with normal range values enrolled 15 intact rats.

Сонографічне дослідження висхідного відділу аорти на 7-му і 30-ту добу після перев'язки коронарної артерії проводили на ультразвуковому ехотомоскопі «Сономед 500» («СПЕКТРОМЕД» Росія) у В-режимі з ефектом Допплера (PW режим) з використанням лінійного датчика 7,5L38 з частотою 7,5МГц. Візуальним і акустичним методом вибирали точку з максимальною інтенсивністю аудіо- і відеосигналу і реєстрували лінійні (систолічну та діастолічну) швидкості кровотоку у висхідному відділі аорти (рис. 1). Програмне забезпечення апарата дозволяло в автоматичному режимі визначати індекс резистентності (індекс Пурсело), пульсаційний індекс (індекс Гослінга) та індекс спектрального розширення (індекс Стюарта) (табл. 1) [11].

Sonography of the ascending aorta on day 7 and day 30 after ligating the coronary artery was performed by means of «Сономед 500» («СПЕКТРОМЕД», Russia) ultrasound scanner in B-mode with Doppler effect (PW mode) using a linear sensor 7.5L38 with frequency of 7.5 MHz. The point with the max intensity of the audio and video signal was selected by visual and acoustic method, along with recording linear (systolic and diastolic) blood flow velocities in the ascending aorta (Fig. 1). The device software made it possible to automatically count the resistivity index (Pourcelot index), pulsatility index (Gosling index), and spectral expansion index (Stewart index) (Table 1) [11].

The numeric data are presented in the form of "M ± m", where M is the arithmetic mean, m (SE) is the

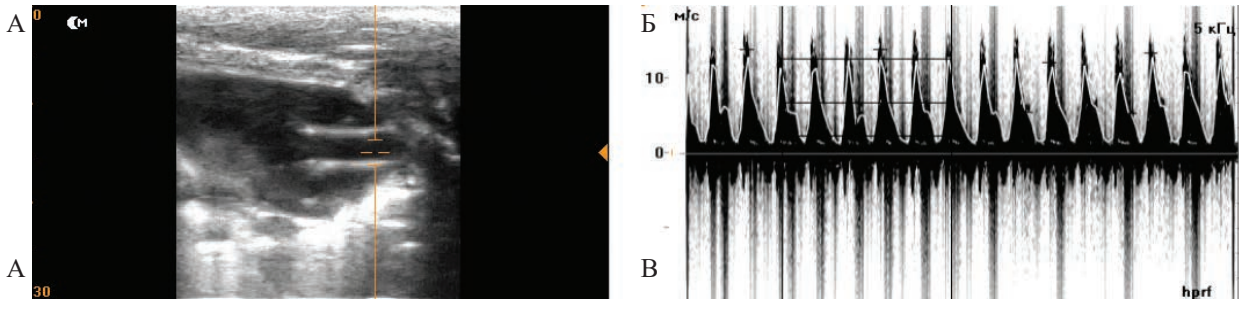


Рис. 1. Ехокардіографія щура в нормі. В – режим (А) з ефектом Допплера (Б)

Fig. 1. Echocardiogram of a rat under normal condition. B – mode (A) with the Doppler effect (B)

Таблиця 1. Кількісні показники допплерографії висхідного відділу аорти

Table 1. Quantitative indicators of Doppler sonography of the ascending aorta

Показник Parameter	Позначення Symbols	Формула розрахунку Calculation formula
Систолічна швидкість, м/с Systolic velocity, m/s	Vs	Пікова систолічна швидкість кровотоку Peak systolic velocity of blood flow
Діастолічна швидкість, м/с Diastolic velocity, m/s	Vd	Мінімальна діастолічна швидкість кровотоку Minimum diastolic blood flow velocity
Середня швидкість, м/с Mean velocity, m/s	Vm	Середня швидкість кровотоку за серцевий цикл Mean velocity of blood flow over the cardiac cycle
Індекс Пурсело Pourcelot index	RI	RI = (Vs – Vd)/Vs
Індекс Гослінга Gosling index	PI	PI = (Vs – Vd)/Vm
Індекс Стюарта Stewart index	ISD	ISD = Vs/Vd

Цифрові дані наведені у вигляді «M ± m» (M ± SE), де M – середнє арифметичне значення, m (SE) – стандартна похибка середнього арифметичного. Статистичну обробку результатів проводили, використовуючи критерій Краскела – Уолліса за допомогою пакета програм STATISTICA 10.0 («StatSoft», USA).

standard error of the arithmetic mean. Statistical processing of the outcomes was performed according to the Kruskel – Wallis test by means of STATISTICA 6.0 software package (StatSoft, USA).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При проведенні допплерографії в проекції висхідного відділу аорти у щурів групи норми реєстрували магістральний тип кровотоку, без гемодинамічно значимої патології. За структурою він трифазний – складається з гострого систолічного піку, ретроградного піку в період ранньої діастоли (пов'язаного з артеріальним рефлюксом) і антеградного відхилення

RESULTS AND DISCUSSION

The main blood flow, without hemodynamically significant pathology, was recorded on Doppler sonography in the projection of the ascending aorta in rats of the group with normal range values. It was three-phase in structure, i.e. it consisted of acute systolic peak, retrograde peak during early diastole (associated with arterial reflux) and antegrade deviation during mid-diastole. Rats

в період середньої діастоли. Для щурів характерним є великий перепад у швидкості кровотоку протягом серцевого циклу. Систоло-діастолічне співвідношення (індекс Стюарта) у щурів у нормі складало 5,95 ± 0 ,48, що в 2–2,5 разу перевищує відповідний показник для людини (табл. 2) [11].

were characterized by a substantial drop in blood flow velocity during the cardiac cycle. The systolic-diastolic ratio (Stewart index) in rats of the group with normal range values was 5.95 ± 0.48, which was 2–2.5 times higher than the corresponding indicator in humans (Table 2) [11].

Таблиця 2. Кількісні показники кровотоку в аорті щурів на 7-му добу після перев'язки коронарної артерії

Table 2. Quantitative indicators of blood flow in the aorta of rats on day 7 after ligating the coronary artery

Показник Parameter	Норма Normal range	ІМ (контроль) MI Control	ІМ + ТГ MI + TH	ІМ + МСК MI + MSC	ІМ + ТГ + МСК MI + TH + MSC
Vs, м/с Vs, m/s	2,43 ± 0,05	2,12 ± 0,15[1]	2,68 ± 0,16[1, 2]	1,86 ± 0,23[1]	2,53 ± 0,17[2]
Vd, м/с Vd, m/s	0,42 ± 0,04	0,50 ± 0,06	0,58 ± 0,07[1]	0,57 ± 0,10[1]	0,51 ± 0,06
Vm, м/с Vm, m/s	0,92 ± 0,05	1,06 ± 0,10	1,21 ± 0,10[1]	0,95 ± 0,12	1,19 ± 0,12[1]
RI	0,82 ± 0,01	0,78 ± 0,01	0,79 ± 0,01	0,70 ± 0,03[1, 2]	0,80 ± 0,01
PI	2,19 ± 0,10	1,68 ± 0,07[1]	1,83 ± 0,10[1]	1,37 ± 0,09[1, 2]	1,90 ± 0,3
ISD	5,95 ± 0,48	4,79 ± 0,32[1]	5,05 ± 0,32[1]	3,59 ± 0,29[1, 2]	5,20 ± 0,28[1]

Примітки:
1 – відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$) у порівнянні з інтактними тваринами;
2 – відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою.

Notes:
1 – differences are statistically significant ($p < 0.05$) in comparison with intact animals;
2 – differences are statistically significant ($p < 0.05$) in comparison with the control group.

Строки проведення допплерографії аортального кровотоку після перев'язки коронарної артерії у щурів (7-ма і 30-та доба) обирали відповідно до результатів скринінгового електрокардіографічного дослідження та УЗ-дослідження, яке відображало процеси ремоделювання серця [12].

На 7-му добу, тобто в гострій стадії перебігу ІМ, ехопоказники віддзеркалюють процес пристосування серцевого м'яза до функціонального навантаження. Поява ділянки некрозу в стінці лівого шлуночка (ЛШ) серця приводила до порушення в гемодинамічній системі. Дослідження аортального кровотоку показало, що на 7-му добу після перев'язки коронарної артерії, у щурів відмічались зниження максимальної систолічної швидкості та тенденція до зростання діастолічної швидкості кровотоку. Ці зміни відбивались на пульсаційному індексі та систоло-діастолічному співвідношенні (табл. 2). За індексом Гослінга зазвичай характеризують еластичність судинної стінки, тому зниження пульсаційного індексу на 23 % могло б свідчити про зменшення еластичності стінки аорти. Проте ймовірність розвитку структурних змін у стінці судин у щурів через 7 діб після перев'язки коронарної артерії дуже низька. В умовах даного експерименту можна вважати, що зниження пульсаційного індексу відповідало зниженню тиску крові на стінку аорти через описане раніше зменшення ударного об'єму, викликаного процесом ремоделювання ЛШ [12], і опосередковано свідчить про наявність систолічної дисфункції. Індекс Стюарта зменшувався на 19 %, що також може розглядатися як підтвердження розвитку у щурів контрольної групи систолічної дисфункції на 7-му добу після перев'язки лівої коронарної артерії.

У групі з використанням терапевтичної гіпотермії на 7-му добу після перев'язки лівої коронарної артерії

The timing of Doppler sonography of the aortic blood flow after ligating the coronary artery in rats (day 7 and day 30) was selected according to the findings of screening electrocardiographic studies and ultrasonography presenting the processes of cardiac remodeling [12].

On 7 day, i.e., at the acute stage of myocardial infarction, the echocardiography indices reflect the process of adaptation of the heart muscle to the functional load. Appearing necrosis region in the wall of the left ventricle (LV) of the heart led to a disturbance in the hemodynamic system. The study of aortic blood flow showed that on day 7 after ligating the coronary artery in rats, there was a decrease in the max systolic velocity and a tendency to increasing diastolic blood flow velocity. Those changes affected the pulsatility index and systolic-diastolic ratio (Table 2). The Gosling index is usually used to characterize the compliance of the vascular wall; therefore, decreasing pulsatility index by 23 % could indicate decreased compliance of the aortic wall. However, the probability of developing structural changes in the vascular wall in rats on day 7 after coronary artery ligation is very low. Under the experiment, we could conclude that decreasing pulsatility index corresponded to decreasing blood pressure on the aortic wall through the previously described reduction in stroke volume caused by the process of LV remodeling [12], and indirectly indicated systolic dysfunction. The Stewart index was decreased by 19 %, which could also be considered as confirmation of the development of systolic dysfunction in rats of the control group on day 7 after ligating the left coronary artery.

The group exposed to therapeutic hypothermia on day 7 after ligating the left coronary artery showed increased peak systolic velocity vs the control group by 26 %, vs the group with normal range values by 10 % (Table 2). At the

фіксували збільшення пікової систолічної швидкості відносно контролю на 26 %, відносно групи норми – на 10 % (табл. 2). При цьому спостерігали і збільшення мінімальної діастолічної швидкості на 38 % відносно норми. Пульсаційний індекс і систоло-діастолічне співвідношення були відповідно на 17 % і на 15 % нижче норми та достовірно не перевищували показники контрольної групи. Отже, за цими даними не можна стверджувати, що вираженість систолічної дисфункції у щурів цієї групи була меншою в порівнянні з контрольною групою. Цей результат відповідає даним, отриманим у нашому попередньому дослідженні, де було показано, що фракція викиду у щурів групи з використанням терапевтичної гіпотермії достовірно не відрізнялася від контрольної групи [12]. Таким чином, самостійне застосування терапевтичної гіпотермії як способу, що знижує метаболічні процеси в міокарді, не дозволяє запобігти розвитку систолічної дисфункції.

Найбільш виражені зміни архітектоніки серця, а саме гіпертрофію міокарда і дилятацію порожнин серця, відмічено в групі з використанням МСК на фоні експериментального ІМ [12]. Відбитки змін геометрії серця знаходили і при допплерографії висхідного відділу аорти. У цій групі на 7-му добу після перев'язки лівої коронарної артерії реєстрували найнижчий показник пікової систолічної швидкості, який був на 23 % і на 12 % менше норми і контролю відповідно. При цьому фіксували високий показник мінімальної діастолічної швидкості, на 35 % вище норми (табл. 2). Тому відмічали різке зниження обчислювальних індексів і в першу чергу пульсаційного індексу, що в наших експериментах говорить про зниження тиску крові на стінку аорти. Спостерігали різке падіння систоло-діастолічного співвідношення: на 39 % відносно норми і на 25 % відносно контрольної групи (табл. 2). Не зважаючи на такі, на перший погляд, аномальні зміни допплерографічних показників аорти в цій групі, швидкість серцевого викиду, що пов'язана з ударним об'ємом, була найвищою [12]. Показники швидкості серцевого циклу свідчили про розвиток ремоделювання ЛШ, але завдяки гіпертрофії збереженого міокарда різкого падіння систолічної дисфункції не відмічали.

У групі з поєднаним використанням терапевтичної гіпотермії та алогенних МСК на 7-му добу після перев'язки лівої коронарної артерії спостерігали мінімальне відхилення показників гемодинаміки від норми. Відмічено лише збільшення середньої швидкості кровотоку в аорті на 29 %, та зниження систоло-діастолічного співвідношення на 12 % в порівнянні з відповідними показниками норми (табл. 2). Тобто поєднане використання МСК та ТГ позитивно впливало на гемодинаміку в аорті щурів з ІМ. Це відповідає даним про те, що насосна функція міокарда в цій групі на 7-му добу після перев'язки лівої коронарної артерії компенсована, і ремоделювання ЛШ відбувається з мінімальними змінами архітектоніки органа [12].

Проведення допплерографічного дослідження на 30-ту добу після перев'язки лівої коронарної артерії дозволяє оцінити ступінь систолічної дисфункції ЛШ, коли процес ремоделювання серцевого м'яза знаходиться в завершальній фазі, на стадії рубцювання [12]. Виникає можливість надати прогноз перебігу захворювання.

same time, an increase in the minimum diastolic velocity by 38 % vs the norm was also observed. The pulsatility index and systolic-diastolic ratio were, respectively, 17 % and 15 % below the norm and did not significantly exceed the values of the control group. So, according to those data, it could not be claimed that the severity of systolic dysfunction in rats of that group was less than in the control group. This finding is consistent with the data obtained in our previous study showing that the ejection fraction in rats of the group using therapeutic hypothermia does not significantly differ from the control group [12]. Thus, being used independently, therapeutic hypothermia as a method reducing metabolic processes in the myocardium, does not prevent the development of systolic dysfunction.

The most pronounced changes in the architectonics of the heart, namely myocardial hypertrophy and dilatation of cardiac cavities, were observed in the group with administering MSCs associated with experimental MI [12]. The changes in the geometry of the heart were also detected on Doppler ultrasonography of the ascending aorta. In this group, on day 7 after ligating the left coronary artery, the lowest peak systolic velocity was recorded, which was 23 % and 12 % less than the norm and the control, respectively. At the same time, a high value of minimum diastolic speed was recorded, 35 % above the norm (Table 2). Therefore, a sharp decrease in the computational indices and, first of all, the pulsatility index was noted; in our experiments, it indicates a decrease in blood pressure on the aortic wall. A sharp drop in the systolic-diastolic ratio was observed: by 39 % vs the norm and by 25 % vs the control group (Table 2). Despite such, at first sight, abnormal changes in the Doppler parameters of the aorta in this group, the rate of cardiac output associated with stroke volume was the highest [12]. The values of the cardiac cycle velocity suggested the development of LV remodeling, but due to hypertrophy of the preserved myocardium, a sharp drop in systolic dysfunction was not noted.

In the group with the combined use of therapeutic hypothermia and allogeneic MSCs, on day 7 after ligating the left coronary artery, a minimal deviation of hemodynamic parameters from the norm was observed. There was only an increase in the average blood flow velocity in the aorta by 29 %, and a decrease in the systolic-diastolic ratio by 12 % compared to the corresponding values of the norm (Table 2). That is, the combined use of MSCs and TH had a positive effect on hemodynamics in the aorta of rats with MI. This is consistent with the data that the pumping function of the myocardium in this group is compensated on day 7 after ligating the left coronary artery, and left ventricular remodeling occurs with minimal changes in organ architectonics [12].

Doppler study on day 30 after ligating the left coronary artery makes it possible to assess the degree of LV systolic dysfunction, when the process of heart muscle remodeling is in its final phase, at the stage of scarring [12]. It becomes possible to provide a prognosis for the course of the disease.

According to Doppler ultrasonography in the control group on day 30 of the experiment, a significant decrease in the peak of systolic velocity was noted: 1.9 times vs the norm and 1.7 times vs the previous observation period

За даними допплерографії в групі контролю на 30-ту добу експерименту відмічали значне зниження піку систолічної швидкості: в 1,9 разу по відношенню до показника норми та в 1,7 разу по відношенню до попереднього строку спостереження (табл. 3). Знижувались також мінімальна діастолічна та середня швидкості, відповідно на 24 % і на 30 % до норми. Як наслідок, пульсаційний індекс був зменшений на 25 %, а систоло-діастолічне співвідношення було на рівні попереднього строку спостереження. Ці зміни свідчили про прогресування систолічної дисфункції ЛШ у щурів цієї групи, що відповідало занизькому показнику фракції викиду [12]. Прогноз розвитку серцевої недостатності у щурів цієї групи несприятливий.

На 30-ту добу після перев'язки коронарної артерії в групі з використанням ТГ максимальна систолічна швидкість кровотоку була на 20 % менше норми, але достовірно більше показника контрольної групи (на 51 %) (табл. 3). Відповідно індекс Гослінга був на 19 % більше контролю. Ці зміни характеристик кровотоку у висхідному відділі аорти свідчать про поступове відновлення систолічної функції, що співпадає зі зростанням фракції викиду в цій групі [12].

У групі зі введенням МСК максимальна систолічна швидкість у висхідному відділі аорти на 30-ту добу експерименту збільшувалась на 17 % відповідно до попереднього строку спостереження (табл. 3). Діастолічна та середня швидкості, систоло-діастолічне співвідношення не відрізнялись від показників норми. Показник пульсаційного індексу виріс на 32 % в порівнянні з попереднім строком спостереження, проте був на 18 % нижчим за норму. Відновлення лінійних швидкостей аортального кровотоку в цій групі корелює зі встановленим раніше збільшенням ударному об'єму [12] і також може свідчити про відновлення скоротливої функції міокарда.

Ультрасонографічні дослідження кровотоку в аорті з використанням ефекту Допплера вказувало на те, що поєднане використання терапевтичної гіпотермії та введення алогенних МСК найкраще сприяло відновленню систолічної функції ЛШ у порівнянні з контрольною та іншими експериментальними (Table 3). The minimum diastolic and average velocities also decreased, respectively, by 24 % and 30 % vs the norm. As a result, the pulsatility index was reduced by 25 %, and the systolic-diastolic ratio was at the level of the previous observation period. Those changes indicated the progression of LV systolic dysfunction in rats of this group, which corresponded to too low ejection fraction [12]. The prognosis for the development of heart failure in rats of this group is unfavorable.

On day 30 after ligating the coronary artery in the group undergoing TH, the maximum systolic blood flow velocity was 20 % less than the norm, but significantly more than the value of the control group (by 51 %) (Table 3). Accordingly, the Gosling index was 19 % higher than the control. These changes in the characteristic of blood flow in the ascending aorta indicate a gradual restoration of systolic function, coinciding with an increase in the ejection fraction in this group [12].

In the group with administering MSCs, the maximum systolic velocity in the ascending aorta on day 30 of the experiment increased by 17 % in accordance with the previous observation period (Table 3). The diastolic and mean rates of the systolic-diastolic ratio did not differ from the normal values. The indicator of the pulsatility index increased by 32 % compared to the previous observation period, but it was 18 % below the norm. The restoration of the linear velocities of aortic blood flow in this group correlates with the previously established increase in stroke volume [12] and may also indicate the restoration of myocardial contractile function.

Ultrasonography of the aortic blood flow using Doppler effect indicated that the combined use of therapeutic hypothermia and administering allogeneic MSCs better aided in restoring LV systolic function compared to the control and other experimental groups (Table 3). The absolute values of velocity and the indices calculated on their basis did not differ statistically significantly from the values of the norm.

Таблиця 3. Кількісні показники кровотоку в аорті щурів на 30-ту добу після перев'язки коронарної артерії
Table 3. Quantitative indicators of blood flow in the aorta of rats on day 7 after ligating the coronary artery

Показник Parameter	Норма Normal range	ІМ (контроль) MI Control	ІМ + ТГ MI + TH	ІМ + МСК MI + MSC	ІМ + ТГ + МСК MI + TH + MSC
Vs, м/с Vs, m/s	2,43 ± 0,15	1,27 ± 0,14[1]	1,92 ± 0,23[1,2]	2,18 ± 0,17[2]	2,17 ± 0,12[2]
Vd, м/с Vd, m/s	0,42 ± 0,04	0,32 ± 0,09[1]	0,38 ± 0,07	0,43 ± 0,05[2]	0,40 ± 0,04[2]
Vm, м/с Vm, m/s	0,92 ± 0,05	0,64 ± 0,10[1]	0,82 ± 0,12[2]	0,99 ± 0,12[2]	0,84 ± 0,07[2]
RI	0,82 ± 0,01	0,76 ± 0,05[1]	0,81 ± 0,02[2]	0,80 ± 0,02[2]	0,82 ± 0,02[2]
PI	2,19 ± 0,10	1,63 ± 0,29[1]	1,95 ± 0,13[1, 2]	1,81 ± 0,15[1, 2]	2,44 ± 0,20[2]
ISD	5,95 ± 0,48	4,96 ± 0,94[1]	5,41 ± 0,46[2]	5,21 ± 0,43[2]	5,68 ± 0,64[2]

Примітки:
1 – відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$) у порівнянні з інтактними тваринами;
2 – відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою.
Notes:
1 – differences are statistically significant ($p < 0.05$) in comparison with intact animals;
2 – differences are statistically significant ($p < 0.05$) in comparison with the control group.

групами (табл. 3). Абсолютні показники швидкостей, та розраховані на їх основі індекси статистично значуще не відрізнялись від показників норми.

ВИСНОВКИ

1. Допплерографічна оцінка систолічної та діастолічної швидкостей кровотоку у висхідному відділі аорти щурів з експериментальним інфарктом міокарда дозволяє опосередковано зафіксувати наявність та ступінь систолічної дисфункції лівого шлуночка і здійснювати динамічний контроль за скоротливою функцію міокарда на фоні інфаркту.

2. Розвиток інфаркту міокарда у щурів після перев'язки лівої коронарної артерії (група контролю) супроводжується зменшенням відносно норми показників гемодинаміки в аорті протягом усього строку спостереження, до 30-ї доби.

3. Вплив алогенних МСК на процес ремоделювання серця щурів після перев'язки лівої коронарної артерії проявляється на стадії розвитку запалення (7-ма доба експерименту) аномально низькими (нижче контролю) показниками кровотоку в аорті з повним відновленням гемодинаміки на 30-ту добу експерименту (стадія рубцювання).

4. Поєднане застосування терапевтичної гіпотермії зі введенням алогенних МСК після перев'язки лівої коронарної артерії сприяє підтриманню показників гемодинаміки у висхідному відділі аорти на рівні, близькому до норми, як під час гострої фази розвитку інфаркту міокарда, так і на стадії рубцювання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. URL: https://interfax.com.ua/news/pharmacy/558941.html
2. Хулуп Г. Я., Мастицкая С. Ю., Зафранская М. М. Дифференцировочные и иммуномодулирующие свойства мезенхимальных стволовых клеток как потенциальные механизмы положительного действия при инфаркте миокарда. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2009. Т. 8, № 1. С. 12–23. https://cyberleninka.ru/article/n/differentsirovochnye-i-immunomoduliruyuschie-svoystva-mezenhimalnyh-stvolovyh-kletok-kak-potentsialnye-mehanizmy-polozhitelnogo
3. Соколова И. Б., Павличенко Н. Н. Механизмы воздействия экзогенных мезенхимальных стволовых клеток на ишемизированную ткань при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Цитология*. 2010. Т. 52, № 1. С. 911–917.
4. Maureira P., Marie P. Y., Yu F., Poussier S. et al. Repairing chronic myocardial infarction with autologous mesenchymal stem cells engineered tissue in rat promotes angiogenesis and limits ventricular remodeling. *J. Biomed. Sci*. 2012. Vol. 19, № 1. P. 93–104. doi: 10.1186/1423-0127-19-93
5. Rech T. H., Vieira S. R. Mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest: mechanisms of action and protocol development. Rev. *Bras. Ter Intensiva*. –

CONCLUSIONS

1. Dopplerographic assessment of systolic and diastolic blood flow velocities in the ascending aorta of rats with experimental myocardial infarction makes it possible to indirectly record the presence and the degree of systolic dysfunction of the left ventricle and follow up the contractile function of the myocardium associated with MI.

2. Development of myocardial infarction in rats after ligating the left coronary artery (control group) is accompanied by a decrease, in relation to the norm, in hemodynamic parameters in the aorta during the whole observation period, up to day 30.

3. The impact of allogeneic MSCs on the process of remodeling the heart of rats after ligating the left coronary artery was evident on day 7 (acute stage of myocardial infarction) via abnormally low (below control) blood flow in the aorta with complete hemodynamics restoring on day 30 of the experiment (stage of scarring).

4. The combined use of therapeutic hypothermia with administering allogeneic MSCs after ligating the left coronary artery aid in maintaining hemodynamic parameters in the ascending aorta at a level close to the normal range, both during the acute phase of myocardial infarction and at the stage of scarring.

REFERENCES

1. URL: https://interfax.com.ua/news/pharmacy/558941.html
2. Hulup GYa, Mastitskaya SYu, Zafranskaya MM. Differentsirovochnyie i immunomoduliruyuschie svoystva mezenhimalnyih stvolovyih kletok kak potentsialnyie mehanizmyi polozhitelnogo deystviya pri infarkte miokarda. [Differentiation and immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells as potential mechanisms of positive action in myocardial infarction]. *Vestnik of Vitebsk state medical university*. 2009; 8(1): 12–23. (In Russian). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/differentsirovochnye-i-immunomoduliruyuschie-svoystva-mezenhimalnyh-stvolovyh-kletok-kak-potentsialnye-mehanizmy-polozhitelnogo
3. Sokolova I B, Pavlichenko N N. Possible ways of MSCs influence on the ishemic tissue in the case of cardiovascular diseases. *Tsitologiya*. 2010; 52(11): 911–917. (In Russian).
4. Maureira P, Marie PY, Yu F, Poussier S. et al. Repairing chronic myocardial infarction with autologous mesenchymal stem cells engineered tissue in rat promotes angiogenesis and limits ventricular remodeling. *J. Biomed. Sci*. 2012; 19(1): 93–104. (In English) doi: 10.1186/1423-0127-19-93
5. Rech TH, Vieira SR Mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest: mechanisms of action and protocol development. *Rev. Bras. Ter Intensiva*. 2010; 22(2):

2010. – Vol. 22, № 2. – P. 196–205. DOI: https://doi.org/10.1590/S0103-507X2010000200015
6. Tissier R., Ghaleb B., Cohen M. V. et al. Myocardial protection with mild hypothermia. *Cardiovasc Res*. 2012. Vol. 94, № 2. P. 217–225. DOI: 10.1093/cvr/cvr315
7. Metz C., Holzschuh M., Bein T. et al. Moderate hypothermia in patients with severe head injury: cerebral and extracerebral effects. *J Neurosurg.* 1996. Vol. 85, № 4. – C. 533–541, DOI: https://doi.org/10.3171/jns.1996.85.4.0533
8. Гаврелюк С. В. Возможности ультразвукового исследования сосудистого тонуса брюшного отдела аорты у лабораторных животных. *Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science»*. 2016. Т. 6, № 10. – С. 4–8. DOI: https://doi.org/10.15587/2519-4798.2016.80470
9. Шканд Т. В, Чиж Н. А, Наумова О. В, Сандомирский Б. П. Морфологические характеристики сердца крыс в условиях экспериментального некроза миокарда. *Світ медицини та біології*. 2013. Т. 40, № 3. С. 19–23. URL: https://womab.com.ua/ua/smb-2013-03-2/3992
10. Trofimova A. V., Chizh N. A., Belochkina I. V. et al. Cardiomyocyte ultrastructure of rats with experimental myocardial infarction after therapeutic hypothermia and mesenchymal stromal cell administration. Problems of cryobiology and cryomedicine. 2017. Vol. 27, Issue 4. P. 334–347. DOI: https://doi.org/10.15407/cryo27.04.334
11. Атьков О. Ю. и др. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов. Москва: Эксмо, 2015. 456 с. URL: https://www.booksmed.com/luchevaya-diagnostika/2842-ultrazvukovoe-issledovanie-serdca-i-sosudov-atkov.html
12. Чиж М. О., Манченко А. О., Трофімова А. В., Бєлочкіна І. В. Ультразвукова характеристика ремоделювання серця під впливом терапевтичної гіпотермії та МСК на моделі інфаркту міокарда. *Український радіологічний та онкологічний журнал.* 2020. Т. 28. № 3. С. 222–240. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2020.222-240

196–205. (In English) DOI: https://doi.org/10.1590/S0103-507X2010000200015
6. Tissier R, Ghaleb B, Cohen MV. et al. Myocardial protection with mild hypothermia. *Cardiovasc Res*. 2012; 94(2): 217–225. (In English) DOI: 10.1093/cvr/cvr315
7. Metz C, Holzschuh M, Bein T et al. Moderate hypothermia in patients with severe head injury: cerebral and extracerebral effects. *J Neurosurg.* 1996; 85(4): 533–541. (In English). DOI: https://doi.org/10.3171/jns.1996.85.4.0533
8. Gavrelyuk SV. The possibilities of ultrasound examination of vascular tone of the abdominal aorta in laboratory animals. *Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science».* 2016; 6(10): 4–8. (In Ukrainian). DOI: https://doi.org/10.15587/2519-4798.2016.80470
9. Shkand TV, Chizh NA, Naumova OV, Sandomirsky BP. Morphological characteristics of rat's heart at experimental myocardium necrosis. *World of Medicine and Biology*. 2013; 40(3): 19–23. (In Ukrainian). URL: https://womab.com.ua/ua/smb-2013-03-2/3992
10. Trofimova AV, Chizh NA, Belochkina IV. et al. Cardiomyocyte ultrastructure of rats with experimental myocardial infarction after therapeutic hypothermia and mesenchymal stromal cell administration. *Problems of cryobiology and cryomedicine.* 2017;27(4):334–47. (In English). DOI: https://doi.org/10.15407/cryo27.04.334
11. Atkov OYu. y dr. Ultrazvukovoe yssledovanye serdtsa y sosudov. [Ultrasound examination of the heart and blood vessels]. M: *Eksmo*. 2015;456. (In Russian). URL: https://www.booksmed.com/luchevaya-diagnostika/2842-ultrazvukovoe-issledovanie-serdca-i-sosudov-atkov.html
12. Chyzh MO, Manchenko AO, Trofimova AV, Belochkina IV. Ultrasound assessment of heart remodelling affected by therapeutic hypothermia and MSC on myocardial infarction model. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2020;28(3): 222–240. (In Ukraine) DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2020.222-240

Перспективи подальших досліджень

Перспективними є подальші біохімічні дослідження сироватки крові щурів під впливом терапевтичної гіпотермії та введенням МСК на моделі інфаркту міокарда для оцінки деструктивних та відновлювальних процесів у міокарді. Визначення активності цитолізу та креатинінкінази МВ-фракції дозволить простежити динаміку розвитку інфаркту міокарда та допоможе додатково охарактеризувати функцію міокарда на фоні терапевтичних заходів.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування

Робота фінансується видатками Державного бюджету України.

Подяка

Висловлюємо подяку Ганні Миколаївні Світіній, науковому співробітнику Інституту клітинної терапії, м. Київ, за допомогу в отриманні культури плацентарних мезенхімальних стромальних клітин щурів.

Prospects for further research

A further biochemical study of rat blood serum after therapeutic hypothermia and administering MSCs associated with myocardial infarction in order to assess destructive and restorative processes in the myocardium has great potential. Determining the cytolysis activity and creatinine kinase-MB fraction will make it possible to trace the development of myocardial infarction over time and additionally characterize the function of the myocardium in the setting of therapeutic measures.

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest.

Funding information

Financed by the state budget of Ukraine.

Acknowledgments

We would like to express our gratitude to Anna Nikolaevna Svitina, researcher at Institute of Cell Therapy, Kiev, for her help in obtaining a culture of rat placental mesenchymal stromal cells.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Чиж Микола Олексійович – кандидат медичних наук, старший дослідник, в. о. завідувача відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;
e-mail: n.chizh@ukr.net
моб.: +38 (097) 361-68-61.
Внесок автора: *участь у плануванні і проведенні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті.*

Манченко Анна Олександрівна – кандидат медичних наук, в. о. молодшого наукового співробітника відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;
e-mail: anna.gorlenko@gmail.com
моб.: +38 (067) 936-62-51.
Внесок автора: *участь у проведенні експериментальних досліджень та оформленні статті.*

Трофімова Ганна Василівна – аспірант відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;
e-mail: fortomi@rambler.ru
моб.: +38 (067) 741-35-70.
Внесок автора: *інформаційний пошук та аналіз літературних даних за темою, участь у проведенні експериментальних досліджень.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Chyzh Mykola Oleksiiovych – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, act. Head of Experimental Cryomedicine Department of Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; 23, Pereyaslavska Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;
e-mail: n.chizh@ukr.net
tel.: +38 (097) 361-68-61.
Author contributions: *participating in planning the experiment, experimental studies, generalizing the outcomes and preparing the article.*

Manchenko Anna Oleksandrivna – Candidate of Medical Sciences, act. Junior Researcher of Experimental Cryomedicine Department of Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; 23, Pereyaslavska Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;
e-mail: anna.gorlenko@gmail.com
tel.: +38 (067) 936-62-51.
Author contributions: *participating in experimental studies and preparing the article.*

Trofimova Hanna Vasylivna – Postgraduate of Experimental Cryomedicine Department of Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; 23, Pereyaslavska Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;
e-mail: fortomi@rambler.ru
tel.: +38 (067) 741-35-70.
Author contributions: *information search and analyzing the literature on the project, participating in experimental studies.*

Бєлочкіна Ірина Владиславівна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;

e-mail: ibelochkina@ukr.net

моб.: +38 (097) 252-55-12.

Внесок автора: *участь у плануванні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті.*

Belochkina Iryna Vladyslavivna – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of Experimental Cryomedicine Department of Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; 23, Pereyaslavska Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;

e-mail: ibelochkina@ukr.net

tel.: +38 (097) 252-55-12.

Author contributions: *participating in the planning of the experiment, generalizing the outcomes and preparing the article.*

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.70-77
УДК: 616-007.43-073.756.8-089

Роль комп'ютерної томографії в оптимізації хірургічного лікування вентральних гриж

Пархоменко К. Ю.[1], ORCID: 0000-0002-0004-2417, e-mail: pku70@ukr.net
Вовк В. А.[2], ORCID: 0000-0003-0888-1837, e-mail: Valery_vals@ukr.net
[1] *Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна*
[2] *Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна*

The role of computed tomography in optimizing the surgical treatment of ventral hernias

Parkhomenko K. Yu.[1], ORCID: 0000-0002-0004-2417, e-mail: pku70@ukr.net
Vovk V. A.[2], ORCID: 0000-0003-0888-1837, e-mail: Valery_vals@ukr.net
[1] *Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine*
[2] *V. N. Karazin Kharkiv National University of Ministry of Education and Science of Ukraine*

Ключові слова:
спіральна комп'ютерна томографія, вентральна грижа, герніопластика.

Для цитування:
Пархоменко К. Ю., Вовк В. А. Роль комп'ютерної томографії в оптимізації хірургічного лікування вентральних гриж. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021. Т. XXIX. № 1. С. 70–77. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.70-77

Для кореспонденції:
Пархоменко Кирило Юрійович
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб;
пр-т Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: pku70@ukr.net

© *Пархоменко К. Ю., Вовк В. А., 2021*

РЕЗЮМЕ
Незважаючи на високу інформативність, спіральна комп'ютерна томографія на цей час є додатковим, не обов'язковим дослідженням та не входить до вітчизняних і закордонних протоколів передопераційного обстеження.
Мета роботи – визначити доцільність спіральної комп'ютерної томографії у комплексі передопераційного обстеження пацієнтів із вентральними грижами.
Матеріали та методи. Проаналізовані результати обстеження 35 пацієнтів, які лікувались на базі хірургічного відділення Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня» протягом 2018–2019 рр. з приводу вентральних гриж. Усі хворі оперовані після здійснення обов'язкових та додаткових досліджень згідно з чинними настановами. Додатковим дослідженням у всіх пацієнтів була спіральна комп'ютерна томографія. Проаналізовано частоту виявлених на комп'ютерній томографії та підтверджених при оперативному втручанні симптомів.
Результати та їх обговорення. Більшість виявлених під час томографічного дослідження ознак, які стосуються поєднаної абдомінальної патології, повністю підтверджені при лапароскопічній ревізії черевної порожнини та малого таза. Особливу цінність спіральна комп'ютерна томографія мала у пацієнтів із клінічним діагнозом хронічного апендициту. Під час оцінки вентральної грижі вдалося чітко визначити не тільки її вміст та розташування відносно білої лінії живота, але й до операції визначити ширину та довжину грижових воріт та обсяг грижового мішка з евентерованими органами. На відміну від ультрасонографічного дослідження, комп'ютерна томографія дає можливість ретельно оцінити розмір грижових воріт та стан м'язово-апоневротичного шару передньої черевної стінки. Не менш важливою є діагностика поєднаної абдомінальної патології, у тому числі онкологічної, яка не має клінічних проявів, але також потребує хірургічного лікування.

Висновки. Спіральна комп'ютерна томографія в комплексі передопераційного обстеження пацієнтів із вентральними грижами дозволяє отримати корисну інформацію стосовно анатомічних особливостей вентральної грижі та поєднаної абдомінальної патології, що потребує хірургічного лікування. Отримана інформація дозволяє спланувати оптимальний вид герніопластики вентральної грижі та симультанну операцію. Рекомендовано впровадження спіральної комп'ютерної томографії в стандартний протокол дооперацій ного обстеження пацієнтів із вентральними грижами.

Keywords:
spiral computed tomography, ventral hernia, hernioplasty.

For citation:
Parkhomenko KYu, Vovk VA. The role of computed tomography in optimizing the surgical treatment of ventral hernias. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2021;29(1): 70–77. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.70-77

For correspondence:
Parkhomenko Kyrylo Yuriiovych
Candidate of Medical Science, Associate Professor of Department of General Practice – Family Medicine of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine;
4, Nauky Avenue, Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: pku70@ukr.net

© Parkhomenko K. Yu., Vovk V. A., 2021

ABSTRACT
In spite of a high informative value, spiral computed tomography is currently an additional optional examination and it is not included in domestic and foreign preoperative examination protocols.
Purpose – assessing the feasibility of spiral computed tomography in the complex of presurgery examination of patients with ventral hernias.
Materials and methods. The paper deals with analyzing the diagnostic findings of 35 patients with ventral hernias treated at Surgery Department of Municipal Non-Commercial Enterprise of Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital" during 2018–2019 period. All patients were operated on after compulsory and additional examinations according to the existing guidelines. Spiral computed tomography was an additional examination for all patients. The frequency of symptoms detected by means of computed tomography and confirmed during surgery was analyzed.
Results. Most of the signs revealed during tomography and associated with the combined abdominal pathology, were completely confirmed by laparoscopic exploration of the abdominal cavity and pelvis. Spiral computed tomography was of particular value in patients clinically diagnosed with chronic appendicitis. When assessing the ventral hernia, it was possible not only to clearly determine its content and location towards the abdominal line, but also, before surgery, to calculate the width and length of the hernia gate and the volume of the organs in hernia sac. Unlike ultrasonography, computed tomography makes it possible to thoroughly evaluate the dimensions of the hernia gate and the state of the muscular aponeurotic layer of the anterior abdominal wall. Not least important is diagnosing the combined abdominal pathology, including the oncological one, which has no clinical manifestations but still has to be exposed to surgery.
Conclusions. In the complex of preoperative examination of patients with ventral hernias, spiral computed tomography provides useful information on the anatomical features of ventral hernia and the combined abdominal pathology that requires surgical intervention. These data aid in planning a favorable type of hernioplasty of ventral hernia and simultaneous surgery. Spiral computed tomography is recommended to be added to the standard protocol of presurgery examination of patients with ventral hernias.

Рукопис надійшов *Manuscript was received* 12.11.2020	Отримано після рецензування *Received after review* 17.12.2020	Прийнято до друку *Accepted for printing* 20.01.2021

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Робота виконана в рамках планової науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету «Розробка хірургічних технологій діагностики і лікування захворювань та травм органів травної системи з використанням гібридних (відкритих та мініінвазивних) операцій» (номер державної реєстрації: 0119U002909, прикладна, термін виконання: 01.2018–12.2022 рр., керівник – доктор медичних наук, професор Бойко В. В.).

Connection with scientific programs, plans and topics

The study has been carried out within the scope of the planned research project of Kharkiv National Medical University "Development of surgical technologies for diagnosis and treatment of the GI tract diseases and damages via hybrid (open and miniinvasive) surgeries" (state registration No: 0119U002909, applied, period for performance: 01.2018-12.2022, led by Doctor of Medical Science, Professor Boiko V.V.).

ВСТУП

У структурі абдомінальних хірургічних захворювань одне з провідних місць займають вентральні грижі. Пацієнти з вентральними грижами дуже різняться за особливостями основної патології (механізм виникнення, локалізація, величина грижових воріт та грижового мішка, стан місцевих тканин та наявність місцевих і системних ускладнень), які впливають на безпосередні та віддалені результати хірургічного лікування [1]. Для планування оптимального методу герніопластики необхідна максимально об'єктивна передопераційна оцінка анатомії грижі, що не завжди можливе за допомогою фізикального дослідження.

В останні роки в комплексі передопераційного обстеження застосовується метод спіральної комп'ютерної томографії (СКТ). СКТ дозволяє оцінити анатомічну локалізацію грижі, вміст грижового мішка, розмір грижового дефекту, обсяг евентерованих органів та багато інших показників, які необхідно враховувати під час герніопластики [3, 4].

Ще одним дуже важливим аспектом лікування пацієнтів із вентральними грижами є наявність супутньої патології, зокрема захворювань, що потребують хірургічного лікування. Симультанне лікування коморбідної хірургічної патології набуває все більшого розповсюдження, особливо після впровадження нових ендовідеоскопічних технологій [5, 6]. Такі операції необхідно планувати, для чого потрібне ретельне передопераційне дослідження. Цілком обґрунтованим методом дослідження для оцінки стану внутрішньочеревних та позачеревних органів і органів малого таза є СКТ. Але, незважаючи на високу інформативність, СКТ на цей час є додатковим необов'язковим дослідженням і не входить до вітчизняних та закордонних протоколів передопераційного обстеження.

Мета роботи – визначити доцільність спіральної комп'ютерної томографії у комплексі передопераційного обстеження пацієнтів із вентральними грижами.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження виконано на базі хірургічного відділення Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня» протягом 2018–2019 рр. Проаналізовано результати передопераційного обстеження 35 пацієнтів, які були госпіталізовані для планового хірургічного лікування вентральних гриж.

Середній вік пацієнтів складав 52,4 ± 14,3 (від 28 до 83 р.), серед хворих 21 (60 %) жінка та 14 чоловіків (40 %). У 16 (46 %) пацієнтів діагностовано пупкову грижу, у 19 (54 %) – післяопераційну. Крім цього, діагностовано супутню патологію, що потребувала хірургічного лікування: хронічний апендицит – 2 (6 %), грижу стравохідного отвору діафрагми (ГСОД) – 5 (14 %), жовчнокам'яну хворобу (ЖКХ) – 15 (43 %), доброякісні захворювання матки та/або придатків матки – 6 (14 %). У 29 (83 %) також виявлено ожиріння 2–3 ст. (індекс маси тіла (ІМТ) більше 25 кг/м^2).

У 28 (24 %) пацієнтів, крім пластики вентральної грижі, здійснено симультанну операцію з приводу коморбідної патології: лапароскопічну апендектомію,

INTRODUCTION

Ventral hernias tend to prevail in the structure of abdominal surgical diseases. Patients with ventral hernias differ greatly in terms of underlying pathology features (formation mechanism, location, dimensions of the hernia gate and the hernia sac, local tissue state and local and systemic complications) affecting the immediate and long-term outcomes of surgery [1]. In order to plan a favourable method of hernioplasty, the highly objective preoperative assessment of the hernia anatomy is essential, that is not always available via physical examination.

In recent years, spiral computed tomography (SCT) has been applied in the complex of presurgery examination. SCT makes it possible to assess the anatomical location of the hernia, the hernia sac content, the dimensions of the hernia defect, the volume of organs in the hernia sac and many other parameters that should be considered during hernioplasty [3, 4].

Another key element of treating patients with ventral hernias is occuring comorbidity, especially diseases that require surgical intervention. Simultaneous treatment of concomitant surgical pathology is becoming more common, particularly after introducing new endovideoscopic technologies [5, 6]. The surgeries like those should be planned along with thorough presurgery examination. Quite reasonable diagnostic technique to assess the state of intra-abdominal and extra-abdominal organs as well as pelvic organs is SCT. However, despite being highly informative, CT is currently an additional optional study and it is not included in domestic and foreign presurgery examination protocols.

Purpose – assessing the feasibility of spiral computed tomography in the complex of presurgery examination of patients with ventral hernias.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

The study was performed at the premises of Surgery Department of Municipal Non-Commercial Enterprise of Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital" during 2018-2019 period. The diagnostic presurgery findings of 35 patients with ventral hernias hospitalized for the planned surgery were analyzed.

The average age of patients was 52.4 ± 14.3 (from 28 to 83), including 21 (60 %) women and 14 men (40 %). Sixteen (46 %) patients were diagnosed with umbilical hernia, 19 (54 %) with postoperative hernia. In addition, a concomitant pathology requiring surgical treatment was diagnosed: chronic appendicitis – 2 (6 %), esophageal hiatal hernia (EHH) – 5 (14 %), cholelithiasis – 15 (43 %), benign diseases of the uterus and/or uterine appendages – 6 (14 %). Twenty-nine (83 %) patients had also obesity of stage 2–3 (body mass index (BMI) more than 25 kg/m2).

In 28 (24 %) patients, in addition to ventral hernioplasty, simultaneous surgery for comorbid pathology was performed: laparoscopic appendectomy, laparoscopic cholecystectomy (LCE), posterior crurorаphia with Nissen fundoplication.

лапароскопічну холецистектомію (ЛХЕ), задню круророфію з фундоплікацією Ніссена.

Усі хворі оперовані в плановому порядку після здійснення комплексу обов'язкових та додаткових загальноклінічних, лабораторних та інструментальних досліджень згідно з чинними настановами. Додатковим дослідженням у всіх пацієнтів була СКТ, що проводилась на апараті Toshiba Aquilon у спіральному режимі з мультипланарною реконструкцією.

Проаналізовано частоту виявлених на СКТ та підтверджених при оперативному втручанні (лапароскопічній візуалізації) симптомів.

Отримані дані оброблено із застосуванням частотного аналізу з використанням стандартного пакета програм Microsoft Office (2016).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час аналізу результатів СКТ були кілька ознак, які мали значення при оперативному втручанні (табл. 1).

All patients underwent a planned surgery after a set of compulsory and additional general clinical, laboratory and instrumental studies in accordance with existing guidelines. An additional examination for all patients was SCT, performed by means of Toshiba Aquilon device in a spiral mode with multiplanar reconstruction.

The frequency of symptoms detected by SCT and confirmed during surgery (laparoscopic imaging) was analyzed.

The obtained data were processed by means of the frequency analysis using Microsoft Office standard software package (2016).

RESULTS AND DISCUSSION

When analyzing SCT findings, there were several signs, important for surgery (Table 1).

Таблиця 1. Співставлення КТ-ознак з результатами лапароскопічної візуалізації

Table 1. Comparison of CT signs with laparoscopic imaging findings

Діагноз / ознака Diagnosis / sign	СКТ SCT	Лапароскопія Laparoscopy
Вентральна грижа: – вміст грижі; – спайковий процес у грижовому мішку Ventral hernia: – hernia content; – adhesions in the hernia sac	 35/35 11/35[1]	 35/35 12/35
Ознаки хронічного апендициту Signs of chronic appendicitis	2/35	2/35
Ознаки ЖКХ та хронічного холециститу Signs of cholelithiasis and chronic cholecystitis	15/35	15/35
Ознаки ГСОД Signs of esophageal hiatal hernia	2/5	5/5
Ознаки доброякісних захворювань матки та / або її придатків Signs of benign diseases of the uterus and / or uterine appendages	6/35	6/35
Спайковий процес у черевній порожнині та / або малому тазі Adhesion process in the abdominal cavity and / or pelvis	14/35	17/35

Примітки: 1 – виявлено ознаку у n хворих / виявлено ознаку під час лапароскопії у n хворих; ЖКХ – жовчнокам'яна хвороба; ГСОД – грижа стравохідного отвору діафрагми.

Notes: 1 – detected sign in n patients / detected sign during laparoscopy in n patients.

Більшість виявлених під час томографічного дослідження ознак, які стосуються поєднаної абдомінальної патології, повністю підтверджені при лапароскопічній ревізії черевної порожнини та малого таза. Винятком є ГСОД, що підтверджено лише у двох із п'яти пацієнтів, у яких це захворювання підтверджено за клініко-анамнестичними та інструментальними (рентгеноконтрастне та ендоскопічне дослідження) даними. У одного з 12 пацієнтів під час СКТ не виявлено спайкового процесу в грижовому мішку, який виявлено під час оперативного втручання. Крім цього, у трьох із 17 пацієнтів не вдалося ідентифікувати спайковий процес у черевній порожнині або в малому тазі. У цих випадках під час оперативного втручання виявлено площинні спайки в малому тазі (2 випадки) та в правій мезогастральній ділянці (1 випадок).

Особливу цінність додаткове СКТ дослідження мало у пацієнтів із клінічним діагнозом хронічного апен-

Most of the signs revealed during tomography and associated with the combined abdominal pathology, were completely confirmed by laparoscopic exploration of the abdominal cavity and pelvis. The exception is esophageal hiatal hernia, which was confirmed in only two out of five patients, who had this disease confirmed by means of clinical history and instrumental (X-ray and endoscopic examination) data. In one out of 12 patients, SCT did not show adhesions in the hernia sac, which had been detected during surgery. In addition, in three out of 17 patients, they failed to identify adhesions in the abdomen or pelvis. In these cases, during surgery, planar adhesions were detected in the pelvis (2 cases) and in the right mesogastric region (1 case).

Additional SCT study was of particular value in patients who were clinically diagnosed with chronic appendicitis, that made it possible to objectify the diagnosis based on detecting uneven thickening of the appendix wall, its deformities (Fig. 1).

дициту, яке дозволило об'єктивізувати діагноз на підставі виявлення нерівномірного потовщення стінки апендикса, наявності його деформацій (рис. 1).

When assessing the ventral hernia, it was possible not only to clearly determine its content and location towards the abdominal line, but also, before surgery, to count the

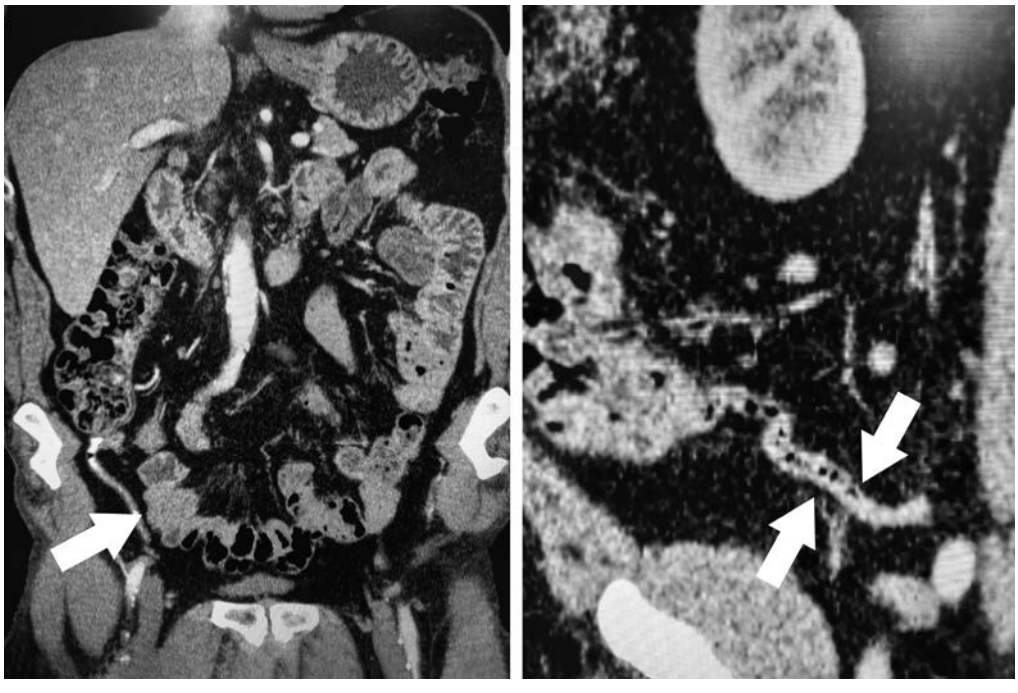


Рис. 1. СКТ-ознаки хронічного апендициту
Fig. 1. Spiral CT-signs of chronic appendicitis

Під час оцінки вентральної грижі вдалося чітко визначити не тільки її вміст та розташування відносно білої лінії живота, але й до операції визначити ширину та довжину грижових воріт та обсяг грижового мішка з евентерованими органами (рис. 2).

width and length of the hernia gate and the volume of the hernia sac with organs (Fig. 2).

Information on the dimensions of the hernia sac allowed to choose an adequate size of a mesh endoprosthesis at the preoperative stage while the volume of the



1 2

Рис 2. 1) Післяопераційна вентральна грижа. Чітко візуалізовано грижові ворота;
2) сагітальний зріз із візуалізацією великої післяопераційної грижі

Fig. 2. 1) post-surgery ventral hernia. Hernial orifice is clearly visible;
2) sagittal section with imaging of a large post-surgery hernia

Відомості про розміри грижового мішка дозволяли на доопераційному етапі обрати оптимальний розмір сітчастого ендопротеза, а обсяг грижового мішка – оцінити можливий вплив вправлення евентерованих органів на подальшу реабілітацію. Додаткове закриття апоневротичного дефекту здійснювали, якщо обсяг евентерованих органів не перевищував 20 % обсягу черевної порожнини (в англомовній літературі Domenloss – втрата домену). Цей показник є важливим з точки зору прогнозування можливих системних розладів після вправлення органів у черевну порожнину [7]. Оцінка товщини черевної стінки та стану м'язів є корисною для планування виду пластики [3]. Крім цього, у пацієнтів з абдомінальним типом ожиріння передопераційна ділянка за клінічними ознаками грижі може бути значно утруднена, і в цих випадках СКТ може бути особливо цінною.

Слід зазначити, що ультразвукове дослідження, яке найчастіше застосовується при передопераційному обстеженні пацієнтів, у сумнівних випадках при грижах є ненадійним. [8]. На відміну від цього, СКТ дає можливість отримати максимальну інформацію та прогноз щодо масштабу необхідного оперативного втручання [9].

S. Halligan та співавт. (2018) узагальнили можливості комп'ютерно-томографічного дослідження при обстеженні хворих із вентральними грижами [4]. Серед найбільш важливих показників вони також визначають розташування та розміри грижі, втрату домену, оцінку м'язів передньої черевної стінки, наявність спайок, перенесені раніше алопластики, оцінку тазових та внутрішньочеревних органів [4].

Менша інформативність СКТ виявилась для об'єктивізації ГСОД, що потребує додаткових діагностичних критеріїв. У хворих з ГСОД та при наявності клінічних ознак гастроезофагеального рефлюксу корисним вважають визначення площі стравохідного отвору діафрагми. Але цей показник у нашому дослідженні не оцінювався [10].

За даними літератури, корисною є не тільки передопераційна, але й післяопераційна СКТ, яка доцільна у випадках розвитку ускладнень при пластиці гриж та може надати інформацію про наявність та характер післяопераційних ускладнень [11]. Ми вважаємо, що післяопераційне дослідження є досить корисним не тільки з точки зору діагностики ускладнень, але й для оцінки адекватності здійсненого оперативного втручання, про це згадують також інші автори [4].

ВИСНОВКИ

Спіральна комп'ютерна томографія в комплексі передопераційного обстеження пацієнтів із вентральними грижами дозволяє отримати корисну інформацію стосовно анатомічних особливостей вентральної грижі та поєднаної абдомінальної патології, що вимагає хірургічного лікування. Отримана інформація дозволяє спланувати оптимальний вид герніопластики вентральної грижі та симультанну операцію. Рекомендовано впровадження спіральної комп'ютерної томографії в стандартний протокол доопераційного обстеження пацієнтів із вентральними грижами.

hernia sac aided in assessing a potential impact of reposition of organs in hernia sac on further rehabilitation. Additional closure of the aponeurotic defect was performed if the volume of the hernia sac with organs did not exceed 20 % of the abdominal cavity volume (Domain loss). This parameter is important in terms of predicting possible systemic disorders after reposition of the organs into the abdominal cavity [7]. Evaluating the abdominal wall thickness and muscle condition is useful for planning the plastic repair type [3]. Besides, in patients with abdominal obesity, preoperative clinical assessment of hernia can be significantly complicated, and in these cases, SCT can be chiefly valuable.

It is worth pointing out that ultrasound, which is mainly used in preoperative examination of patients, is not reliable in doubtful cases of hernias [8]. On the contrary, SCT makes it possible to obtain most information and a forecast of the surgery scale [9].

S. Halligan et al. (2018) summarized the possibilities of computed tomography performed for patients with ventral hernias [4]. Among the most essential ones, they also determined the location and dimensions of the hernia, domain loss, assessment of the anterior abdominal wall muscles, adhesions, previous alloplasty, assessment of pelvic and intra-abdominal organs [4].

SCT had less informative value in cases of objectification of esophageal hiatal hernia requiring additional diagnostic criteria. In patients with esophageal hiatal hernia, and, in case there are clinical signs of gastroesophageal reflux, it is useful to measure the area of the esophageal orifice of the diaphragm. However, this parameter was not evaluated in our study [10].

According to the literature, it is useful to carry out both preoperative and postoperative SCT, which is reasonable in cases of hernioplasty complications and can provide information on the presence and nature of postoperative complications [11]. We believe that postoperative research is quite essential not only from the perspective of diagnosing complications, but also in terms of assessing the adequacy of surgery, that is also mentioned by other authors [4].

CONCLUSIONS

In the complex of preoperative examination of patients with ventral hernias, spiral computed tomography provides useful information on the anatomical features of ventral hernia and the combined abdominal pathology that requires surgical intervention. These data aid in planning a favorable type of hernioplasty of ventral hernia and simultaneous surgery. Spiral computed tomography is recommended to be added to the standard protocol of presurgery examination of patients with ventral hernias.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Plymale M. A., Ragulojan R., Davenport D. L., Roth J. S. Ventral and incisional hernia: the cost of comorbidities and complications. *Surg. Endosc*. 2017. Vol. 31(1). P. 341–351. DOI: https://doi.org/10.1007/s00464-016-4977-8
2. Хофер М. Компьютерная томография. Базовое руководство. 2-е издание, переработанное и дополненное. *Мед. лит*. 2008. 224 с.
3. Blair L. J., Ross S. W., Huntington C. R., Watkins J. D., Prasad T. et al. Computed tomographic measurements predict component separation in ventral hernia repair. *J. Surg. Res*. 2015. Vol. 199(2). P. 420–427. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.06.033
4. Halligan S., Parker S. G., Plumb A. A., Windsor A. C. J. Imaging complex ventral hernias, their surgical repair, and their complications. *Eur. Radiol*. 2018. Vol. 28(8). P. 3560–3569. DOI: https://doi.org/10.1007/s00330-018-5328-z
5. Caglià P., Tracia A., Amodeo L., Tracia L., Amodeo C., Veroux M. Laparoscopic cholecystectomy and concomitant diseases effectiveness of the single step treatment. *Ann. Ital. Chir*. 2015. Vol. 86. P. 524–527.
6. Hayakawa S., Hayakawa T., Inukai K., Miyai H., Yamamoto M., Kitagami H. et al. Simultaneous transabdominal preperitoneal hernia repair and laparoscopic cholecystectomy: A report of 17 cases. *Asian J. Endosc. Surg*. 2018. DOI: https://doi.org/10.1111/ases.12667
7. Tanaka E. Y., Yoo J. H., Rodrigues A. J., Utiyama E. M., Birolini D., Rasslan S. A computerized tomography scan method for calculating the hernia sac and abdominal cavity volume in complex large incisional hernia with loss of domain. *Hernia.* 2010. Vol. 14. P. 63–69. DOI: https://doi.org/10.1007/s10029-009-0560-8
8. Duarte B. H. F., Iamarino A. P. M., Gabor S., Favaro M. L., Juliano Y. et al. Accuracy of the ultrasound examination in patients with inguinal hernia. *Rev. Col. Bras. Cir*. 2019. Vol. 46(2). e2108 p. DOI: https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20192108.PMID: 31090866
9. Franklin B. R., Patel K. M., Nahabedian M. Y., Baldassari L. E., Cohen E. I., Bhanot P. Predicting abdominal closure after component separation for complex ventral hernias: maximizing the use of preoperative computed tomography. *Ann Plast Surg.* 2013. Vol. 71. P. 261–265. DOI: https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e3182773915
10. Ouyang W., Dass C., Zhao H., Kim C., Criner G. COPD Gene investigators. Multiplanar MDCT Measurement of Esophageal Hiatus Surface Area: Association with Hiatal Hernia and GERD. *Surg. Endosc*. 2016. Vol. 30(6). P. 2465–2472. DOI: https://doi.org/10.1007/s00464-015-4499-9
11. Tonolini M. Multidetector CT of expected findings and complications after contemporary inguinal hernia repair surgery. *Diagn. Interv. Radiol*. 2016. Vol. 22(5). P. 422–429. DOI: https://doi.org/10.5152/dir.2016.15578

REFERENCES

1. Plymale MA, Ragulojan R, Davenport DL, Roth JS. Ventral and incisional hernia: the cost of comorbidities and complications. *Surg. Endosc*. 2017;31(1):341–51. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s00464-016-4977-8
2. Hofer M. Computed tomography. Basic guide. 2nd edition, revised and enlarged. *Medical literature*. 2008;224. (In Russian).
3. Blair LJ, Ross SW, Huntington CR, Watkins JD, Prasad T et al. Computed tomographic measurements predict component separation in ventral hernia repair. *J. Surg. Res*. 2015;199(2):420–7. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.06.033
4. Halligan S, Parker SG, Plumb AA, Windsor ACJ. Imaging complex ventral hernias, their surgical repair, and their complications. *Eur. Radiol*. 2018;28(8):3560–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s00330-018-5328-z
5. Caglià P, Tracia A, Amodeo L, Tracia L, Amodeo C, Veroux M. Laparoscopic cholecystectomy and concomitant diseases effectiveness of the single step treatment. *Ann. Ital. Chir*. 2015;86:524–7. (In English).
6. Hayakawa S, Hayakawa T, Inukai K, Miyai H, Yamamoto M, Kitagami H et al. Simultaneous transabdominal preperitoneal hernia repair and laparoscopic cholecystectomy: A report of 17 cases. *Asian J. Endosc. Surg*. 2018. (In English). DOI: https://doi.org/10.1111/ases.12667
7. Tanaka EY, Yoo JH, Rodrigues AJ, Utiyama EM, Birolini D, Rasslan S. A computerized tomography scan method for calculating the hernia sac and abdominal cavity volume in complex large incisional hernia with loss of domain. *Hernia.* 2010;14:63–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s10029-009-0560-8
8. Duarte BHF, Iamarino APM, Gabor S, Favaro ML, Juliano Y et al. Accuracy of the ultrasound examination in patients with inguinal hernia. *Rev. Col. Bras. Cir*. 2019;46(2):e2108. (In English). DOI: https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20192108.PMID: 31090866
9. Franklin BR, Patel KM, Nahabedian MY, Baldassari LE, Cohen EI, Bhanot P. Predicting abdominal closure after component separation for complex ventral hernias: maximizing the use of preoperative computed tomography. *Ann Plast Surg.* 2013;71:261–5. (In English). DOI: https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e3182773915
10. Ouyang W, Dass C, Zhao H, Kim C, Criner G. COPD Gene investigators. Multiplanar MDCT Measurement of Esophageal Hiatus Surface Area: Association with Hiatal Hernia and GERD. *Surg. Endosc*. 2016;30(6):2465–72. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s00464-015-4499-9
11. Tonolini M. Multidetector CT of expected findings and complications after contemporary inguinal hernia repair surgery. *Diagn. Interv. Radiol*. 2016;22(5):422–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.5152/dir.2016.15578

Перспективи подальших досліджень

Ураховуючи високу інформативність СКТ для передопераційного обстеження хворих із вентральними грижами, перспективною є стандартизація дослідження з визначенням обов'язкових критеріїв оцінки та показань до обстеження. Доцільна переоцінка протоколу передопераційного інструментального обстеження з урахуванням можливостей СКТ для оцінки особливостей грижі та поєднаної абдомінальної патології.

Конфлікт інтересів

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.

Інформація про фінансування.

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Prospects for further research

In view of a high informative value of SCT for preoperative examination of patients with ventral hernias, the standardization of the study along with assessing compulsory evaluation criteria and indications for examinations has great potential. It is advisable to reassess the preoperative instrumental examination protocol, taking into account SCT capabilities in evaluating the features of the hernia and combined abdominal pathology.

Conflict of interest

The authors of the manuscript consciously state no actual or potential conflict of interest regarding the findings of the study with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, other agencies, whose products, services, financial support may be related to the subject matter of the paper or sponsorship.

Funding information

Financed by the state budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Пархоменко Кирило Юрійович – кандидат медичних наук, доцент кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; пр-т Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: pku70@ukr.net

моб.: +38 (068) 604-30-25.

Внесок автора: *збір, обробка, аналіз інформації, підбір літературних джерел, написання тексту статті.*

Вовк Валерій Анатолійович – доктор медичних наук, професор кафедри хірургічних хвороб Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 6, м. Харків, Україна, 61022;

email: Valery_vals@ukr.net

тел.: +38 (057) 733-81-49.

Внесок автора: *статистичне опрацювання отриманих даних, написання тексту статті.*

INFORMATION ON THE AUTHORS

Parkhomenko Kyrylo Yuriiovych – Candidate of Medical Science, Associate Professor of Department of General Practice – Family Medicine of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4, Nauky Avenue, Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: pku70@ukr.net

tel.: +38 (068) 604-30-25.

Author contributions: *collecting, processing and analyzing information, Literature sourcing, writing the article.*

Vovk Valerii Anatoliiovych – Doctor of Medical Science, Professor of Department of Surgical Diseases of V. N. Karazin Kharkiv National University of Ministry of Education and Science of Ukraine; 6, Svobody Square, Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: Valery_vals@ukr.net

tel.: +38 (057) 733-81-49.

Author contributions: *statistical processing the obtained data, writing the article.*

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.78-88
УДК: 618.14-006-073.432.19

Можливості застосування соноеластографії при лейоміомі й аденоміозі

Шармазанова О. П., ORCID: 0000-0003-1578-6715, e-mail: olena.sharm@gmail.com
Сафонова І. М., ORCID: 0000-0002-6278-1784, e-mail: inessa7799@gmail.com
Мітякова Ю. С., ORCID: 0000-0003-4982-5882, e-mail: diagnost-uzi@ukr.net
Харківська медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

Applicability of sonoelastography in leiomyoma and adenomyosis

Sharmazanova O. P., ORCID: 0000-0003-1578-6715, e-mail: olena.sharm@gmail.com
Safonova I. N., ORCID: 0000-0002-6278-1784, e-mail: inessa7799@gmail.com.
Mityakova Y. S., ORCID: 0000-0003-4982-5882, e-mail: diagnost-uzi@ukr.net
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:
аденоміоз, лейоміома, компресійна соноеластографія.

Для цитування:
Шармазанова О. П., Сафонова І. М., Мітякова Ю. С. Можливості застосування соноеластографії при лейоміомі й аденоміозі. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021. Т. XXIX. № 1. С. 78–88. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.78-88

Для кореспонденції:
Мітякова Юлія Сергіївна
Харківська медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України, кафедра променевої діагностики;
вул. Амосова, буд. 58, м. Харків, Україна, 61176;
e-mail: diagnost-uzi@ukr.net

© Шармазанова О. П., Сафонова І. М., Мітякова Ю. С., 2021

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Лейоміома матки й ендометріоз є поширеними гінекологічними захворюваннями жінок репродуктивного віку. Це створює потребу розроблення оптимального протоколу обстеження хворих для реалізації індивідуального підходу в лікуванні. Діагностика змішаних форм патологічних станів міометрія викликає певні труднощі. Методика еластографії дає змогу оцінити щільність міометрія, що може мати значення для диференціації діагнозу лейоміоми й аденоміозу при змішаних формах.

Мета роботи – виявити можливості трансвагінального ультразвукового дослідження із застосуванням компресійної соноеластографії з визначенням коефіцієнта деформації в диференційній діагностиці різних патологічних станів міометрія.

Матеріали та методи. Проведено аналіз еластографічних даних матки 155 жінок, отриманих із застосуванням компресійної соноеластографії апаратом HITACHI AVIUS. Хворих розподілили на 4 групи: порівняння, жінки з лейоміомою матки, з аденоміозом матки, з поєднаними лейоміомою й аденоміозом. Результати трансабдомінального / трансвагінального УЗД підтверджувалися патогістологічним дослідженням. За стандартною бальною шкалою жорсткості визначали коефіцієнт деформації.

Результати та їх обговорення. За соноеластограмами визначені еластографічні характеристики — коефіцієнти деформації, характерні для лейоміоми й аденоміозу. Максимальні значення коефіцієнта деформації отримані при лейоміомі (у межах від 2,0 до 6,0 од. виміру). При наявності дифузного або вогнищевого аденоміозу коефіцієнт деформації був у межах від 0,5 до 1,5 од. вимірювання, що свідчить про високу еластичність міометрія проти незміненого міометрія. У І групі (порівняння) коефіцієнт деформації коливався в межах від 1,0 до 1,7 од. вимірювання. Відзначається висока еластичність міометрія при аденоміозі проти незміненого міометрія; низька еластичність або висока щільність міометрія при лейоміомі.

Висновки. При проведенні УЗД із застосуванням компресійної соноеластографії у пацієнток із лейоміомою й аденоміозом і незміненим міометрієм отримані коефіцієнти деформації, які дають змогу визначити ступінь еластичності міометрія та його зміни при відповідній патології. Еластографія дає змогу ідентифікувати чіткі відмітні ознаки лейоміоми й аденоміозу. Збіг між діагностикою аденоміозу на основі еластографії та гістології є істотним, але не оптимальним. Незмінений міометрій має певну еластичність, яку можна прирівняти до числового значення, а саме коефіцієнта деформації, і цей показник змінюється в разі наявності лейоміоми або аденоміозу, що створює можливість диференціювати ці патологічні стани міометрія.

Keywords:
adenomyosis, leiomyoma, compression sonoelastography.

For citation:
Sharmazanova OP, Safonova IN, Mityakova YS. Applicability of sonoelastography in leiomyoma and adenomyosis. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2021;29(1): 78–88. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.78-88

For correspondence:
Mitiakova Yuliia Serhiivna
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Radiation Diagnostics;
58, Amosova Str., Kharkiv, Ukraine, 61176;
e-mail: diagnost-uzi@ukr.net

© Sharmazanova O. P., Safonova I. N., Mityakova Y. S., 2021

ABSTRACT
Background. Uterine leiomyoma and endometriosis are common gynecological diseases of women in childbearing potential. This fact necessitates developing an optimal protocol for examination of patients in order to implement an individual approach to treatment. Diagnosis of mixed forms of pathological myometrium conditions causes some difficulties. Elastography technique makes it possible to assess the density of the myometrium, which may be essential for differentiating the diagnosis of leiomyoma and adenomyosis in mixed forms.
Purpose – to ascertain the potential of transvaginal ultrasound along with compression sonoelastography to determine the deformation coefficient in differential diagnosis of various pathological myometrium conditions.
Materials and methods. The paper presents the analysis of elastographic findings of the uterus in 155 women obtained via compression sonoelastography performed by means of HITACHI AVIUS device. Patients were divided into 4 groups: control, women with uterine leiomyoma, uterine adenomyosis, with combined leiomyoma and adenomyosis. The transabdominal/transvaginal ultrasound findings were confirmed by histopathological examination. The standard point scale was used to determine the deformation coefficient.
Results. Elastographic characteristics were assessed in accordance with sonoelastography findings, i. e. deformation coefficients common in leiomyoma and adenomyosis. The maximum values of the deformation coefficient were obtained in leiomyoma (in an amount of 2 to 6.0 units). In case of diffuse or focal adenomyosis, the deformation coefficient was in an amount of 0.5 to 1.5 units indicating high myometrial elasticity vs the unchanged myometrium. For its part, in Group I (control), the deformation coefficient ranged from 1 to 1.7 units. High myometrial elasticity in adenomyosis vs the unchanged myometrium as well low elasticity or high density of the myometrium in leiomyoma were observed.
Conclusions. The deformation coefficients in patients with leiomyoma and adenomyosis and unchanged myometrium were obtained via ultrasound with compression sonoelastography and they made it possible to determine the degree of elasticity of the myometrium and its changes in the relevant pathology. Elastography is capable of identifying clear distinctive features of leiomyoma and adenomyosis. The coincidence of the diagnosis of adenomyosis based on elastography and histology is significant, but not optimal. The unchanged myometrium has a certain elasticity, which can be equated to a numerical value, i. e. the deformation coefficient, and this param changes in case of leiomyoma or adenomyosis, which makes it possible to differentiate these pathological conditions of the myometrium.

Рукопис надійшов *Manuscript was received* 28.10.2020	Отримано після рецензування *Received after review* 01.12.2020	Прийнято до друку *Accepted for printing* 12.01.2021

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами

Робота виконана у межах планової науково-дослідної роботи Харківської медичної академії післядипломної освіти «Можливості використання соноеластографії при дифузній патології міометрія» (номер державної реєстрації: 0119U002240, прикладна, термін виконання: 2019–2023 рр., керівник – професор кафедри променевої діагностики Сафонова І. М.).

ВСТУП

Найпоширенішою доброякісною пухлиною репродуктивної системи жінки, яка трапляється у 20–50 % випадків і має тенденцію до омолодження, є лейоміома матки [1]. Негативний вплив лейоміоми матки на репродуктивну систему жінки може призвести до безпліддя та невиношування вагітності, а також ускладнень під час пологів і в післяпологовому періоді. Зазначена проблема з кожним днем стає все більш актуальною як через пізнє планування вагітності, так і внаслідок омолодження контингенту пацієнток [2]. Досить велика частота цієї патології робить нагальним розроблення оптимального протоколу обстеження хворих для реалізації індивідуального підходу в лікуванні.

Ендометріоз є поширеним гінекологічним захворюванням, яке вражає від 10 до 15 % жінок репродуктивного віку та впливає на якість життя й пов'язане із різними ступенями безпліддя. У структурі гінекологічної захворюваності ендометріоз займає третє місце після запальних захворювань і міоми матки. Це захворювання діагностується у 21–40 % жінок із безпліддям, у 70–90 % є причиною хронічного тазового болю. За таких умов генітальний ендометріоз становить 92–94 %, екстрагенітальний — 6–8 % [3]. Однак у деяких пацієнток відзначається безсимптомний перебіг ендометріозу, який може виявитися випадково в разі лапароскопії [4]. Відомі певні труднощі під час діагностики ендометріозу, особливо його початкових (малих) форм, які погано виявляються на сучасному етапі [5].

Ще більші труднощі виникають при діагностиці змішаних форм патологічних станів міометрія. Так, лейоміома матки в поєднанні з аденоміозом трапляється практично у 85 % випадків [6]. Однак не тільки з цим пов'язана увага до досліджень поєднаної патології міометрія, а й з особливостями клінічного перебігу, для якого характерні рясні кровотечі, безпліддя, анемія, біль, симптоми тиску на сусідні органи. Усе це значно знижує фізичне здоров'я жінки й погіршує її психоемоційний стан, що також може впливати на репродуктивну функцію. Клінічні симптоми безпосередньо пов'язані з морфологічними особливостями гіперпроліферативних процесів міометрія. Тому морфологічне дослідження має важливе значення в діагностиці лейоміоми матки й аденоміозу, а також у розумінні взаємовпливу цих процесів.

Вибір адекватної тактики лікування хворих залежить від своєчасного встановлення діагнозу і правильного оцінювання поширеності патологічного процесу. Зазвичай лейоміома матки не є клінічною або радіологічною діагностичною проблемою. Загальновизнаним методом установлення діагнозу лейоміоми матки

Connection with scientific programs, plans and topics

The paper has been carried out within the scope of the research project of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education "Applicability of sonoelastography in diffuse pathology of the myometrium" (state registration No: 0119U002240, applied, period for performance: 2019-2023, led by Head of Diagnostic Radiology Department, Professor Safonova I. M.).

INTRODUCTION

The prevailing benign tumor of the female reproductive system occurring in 20–50 % cases and tending to affect the young population is uterine leiomyoma [1]. A negative impact of uterine leiomyoma on the female reproductive system can result in infertility and miscarriage, as well as complications during childbirth and postpartum period. The issue is becoming increasingly relevant due to late pregnancy planning as well as rejuvenation of the patient population [2]. Quite a high frequency of this pathology necessitates developing an optimal protocol for examination of patients in order to implement an individual approach to treatment.

Endometriosis is a common gynecological disorder affecting from 10 % to 15 % of women of childbearing age and influencing the quality of life being associated with varying degrees of infertility. In gynecological morbidity structure, endometriosis ranks third after inflammatory diseases and uterine fibroids. This disease is diagnosed in 21–40 % of women with infertility, in 70–90 % it is the cause of chronic pelvic pain. Under such conditions, genital endometriosis is 92–94 %, extragenital one is 6–8 % [3]. However, some patients have asymptomatic endometriosis, which can be accidentally detected via laparoscopy [4]. There are certain difficulties when diagnosing endometriosis, especially its initial (small) forms, which are poorly detected these days [5].

Diagnosing mixed forms of pathological myometrial conditions is even more challenging. Thus, uterine leiomyoma combined with adenomyosis occurs almost in 85 % of cases [6]. However, this is not only related to studying combined pathology of the myometrium, but also to the features of the clinical course, which is characterized by heavy bleeding, infertility, anemia, pain, symptoms of pressure on neighboring organs. All these factors substantially impair physical health as well as psychoemotional state of a woman affecting the reproductive function. Clinical symptoms are directly related to the morphological features of hyperproliferative processes of the myometrium. Therefore, the morphological examination is an essential in diagnosing uterine leiomyoma and adenomyosis, along with understanding the interaction of these processes.

Therapeutic decision depends on the timely diagnosis and proper assessment of pathological process spread. Usually, uterine leiomyoma is not a clinical or radiological diagnostic problem. A common method of diagnosing uterine leiomyoma is ultrasound examination of the pelvic organs (US). However, there are difficulties concerning prescribing adequate treatment in case of combined forms with adenomyosis, as well as in cases of cystic degeneration of leiomyoma, which can lead to clinical and

є ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза. Однак труднощі виникають при розв'язанні питання щодо призначення адекватного лікування в разі поєднаних форм з аденоміозом, а також у випадках кістозної дегенерації лейоміоми, що може призвести до клінічних і рентгенологічних діагностичних дилем. Для диференціації лейоміоми з вогнищевим аденоміозом або уточнення структури міоматозного вузла можливим є застосування магнітно-резонансної томографії або спіральної комп'ютерної томографії [7]. Але для диференціальної діагностики ці методи не завжди доступні та вимагають певного часу на проведення дослідження, не кажучи вже про матеріальний компонент питання, що важливо для країн з обмеженими економічними ресурсами.

Методика еластографії — порівняно нова візуалізувальна технологія, яка дає змогу якісно та кількісно оцінити фізичні властивості тканин, зокрема щільність. Методика використовується в сучасній ехографії як додатковий диференційний метод для виявлення патологічних змін у тканинах. Основні переваги ультразвукового дослідження із застосуванням методу соноеластографії полягають у можливості оцінити щільність міометрія, що може мати значення для диференціації діагнозу, тобто у визначенні процесу, який переважає, а саме лейоміоми або аденоміозу при змішаних формах. Це може надати допомогу у визначенні та виборі плану лікування, прискорити процес лікування з прогнозуванням його перебігу або стабілізації процесу.

Мета роботи – виявити можливості трансвагінального ультразвукового дослідження із застосуванням компресійної соноеластографії з визначенням коефіцієнта деформації в диференційній діагностиці різних патологічних станів міометрія.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В основу цієї роботи покладено аналіз еластографічних даних матки 155 жінок, отриманих внаслідок трансвагінального дослідження із застосуванням компресійної соноеластографії, які проводились на базі діагностичного кабінету УЗД «Діагност» у період із вересня 2017 р. до грудня 2020 р. Середній вік досліджуваних пацієнток склав 44 ± 3,6 р. Усім хворим проводили комплексну ультразвукову діагностику з використанням апарата HITACHI AVIUS (Hitachi Medical Corporation) з підтримувальною функцією соноеластографії. Спочатку всім пацієнткам виконували трансвагінальне ультразвукове дослідження (ТВУЗД) з використанням ендокавітального датчика з частотою 8–4 MHz. Послідовно проводили дослідження шийки й тіла матки, яєчників і маткових труб, оцінювали стан тіла матки, її форму, контури, вимірювали розміри матки. Для уточнення природи однієї з форм виявленого патологічного процесу міометрія всім пацієнткам проводили компресійну соноеластографію на тому ж ультразвуковому апараті з використанням ендокавітального датчика з частотою 8–4 MHz.

Надалі результати трансабдомінального / трансвагінального УЗД підтверджувалися патогістологічним дослідженням.

radiological diagnostic dilemmas. Magnetic resonance imaging or spiral computed tomography may be used to differentiate leiomyoma from focal adenomyosis or to specify myoma structure [7]. Still, for differential diagnosis, these methods are not always available and they do take some time to be performed, saying nothing of the cost-related aspect, which is important for countries with limited economic resources.

Elastography technique is a relatively new visualizing technology capable of qualitative and quantitative assessing the physical properties of tissues, especially, density. The technique is used in modern ultrasound as an additional differential method to detect pathological changes in tissues. The main advantages of ultrasound using sonoelastography are the ability to assess the density of the myometrium, which may be essential for differentiating the diagnosis, i. e. in determining the predominant process, namely leiomyoma or adenomyosis, in mixed forms. It can be useful for choice and planning of treatment, enhancing the treatment process with predicting its course and process stabilizing.

Purpose – to ascertain the potential of transvaginal ultrasound along with compression sonoelastography to determine the deformation coefficient in differential diagnosis of various pathological myometrium conditions.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

The paper presents the analysis of elastographic findings of the uterus obtained via transvaginal examination of 155 women along with compression sonoelastography performed at the premises of "Diagnost" ultrasound unit from September 2017 to December 2020. The average age of patients involved in the study was 44 ± 3.6. All patients underwent a comprehensive ultrasound diagnosis by means of HITACHI AVIUS (Hitachi Medical Corporation) with sonoelastography function. Initially, all patients had transvaginal ultrasound made using an endocavitary sensor with 8–4 MHz of frequency. The uterine cervix and body, ovaries and fallopian tubes were sequentially examined along with assessing the position of the uterine body, its shape, boundaries, and measuring the uterus dimensions. To specify the nature of one of the detected forms of the pathological process of the myometrium, all patients underwent compression sonoelastography by means of the same ultrasound device using an endocavitary sensor with 8–4 MHz of frequency.

Transabdominal/transvaginal ultrasound findings were further confirmed by histopathological examination.

Group 1 (control) was represented by 30 women without pathological myometrial changes (Fig. 1). Group 2 involved 68 women with single or multiple uterine

1 групу (порівняння) склали 30 жінок із відсутністю патологічних змін міометрія (рис. 1). До складу 2 групи дослідження увійшли 65 жінок, у яких при ТВУЗД була виявлена одинична або множинна лейоміома матки (рис. 2). У хворих 3 групи (20 жінок) при проведенні ТВУЗД були виявлені ознаки внутрішнього аденоміозу матки (рис. 3). 4 група складалася з 40 жінок, критерієм включення до неї була наявність ознак поєднаного ураження міометрія з лейоміомою й аденоміозом, виявлене ТВУЗД із застосуванням соноеластографії (рис. 4).

Еластограми оцінювали за комп'ютеризованою колірною шкалою, де ступінь деформованості (жорсткості) відповідає певному кольору: м'які тканини — червоний і зелений колір, жорсткі — синій. У відповідності до цього за стандартною бальною шкалою жорсткості визначали коефіцієнт деформації.

На другому етапі дослідження результати порівнювали з післяопераційним гістологічним матеріалом, отриманим унаслідок хірургічного лікування, виконаного в різному обсязі, залежно від процесу новоутворення.

Кількісні значення коефіцієнта деформації визначалися автоматично на ділянці дослідження: середнє значення (Emean), мінімальне значення (Emin), максимальне значення (Emax). Для аналізу використовували Emin, Emax и SD, після чого визначали Emean.

Статистичний аналіз проводили за допомогою статистичного програмного забезпечення MedCalc. Статистичну обробку даних проводили варіаційно-статистичним методом із використанням кореляційного аналізу та критерію Стьюдента. Різницю між варіаційними рядами вважали вірогідною при $p < 0,05$.

leiomyoma detected by transvaginal ultrasound (Fig. 2). The patients of Group 3 (30 women) had signs of internal uterine adenomyosis revealed while transvaginal ultrasound (Fig. 3). Group 4 was made up by 40 women, the criterion for inclusion to which was the sign of a combined lesion of the myometrium with leiomyoma and adenomyosis, detected by transvaginal ultrasound applying sonoelastography (Fig. 4).

Elastograms were evaluated by means of a computerized color scale, where the degree of deformation (stiffness) corresponded to a certain color: soft tissues – red and green, stiff ones – blue. In accordance with this, the deformation coefficient was determined according to the standard stiffness scale.

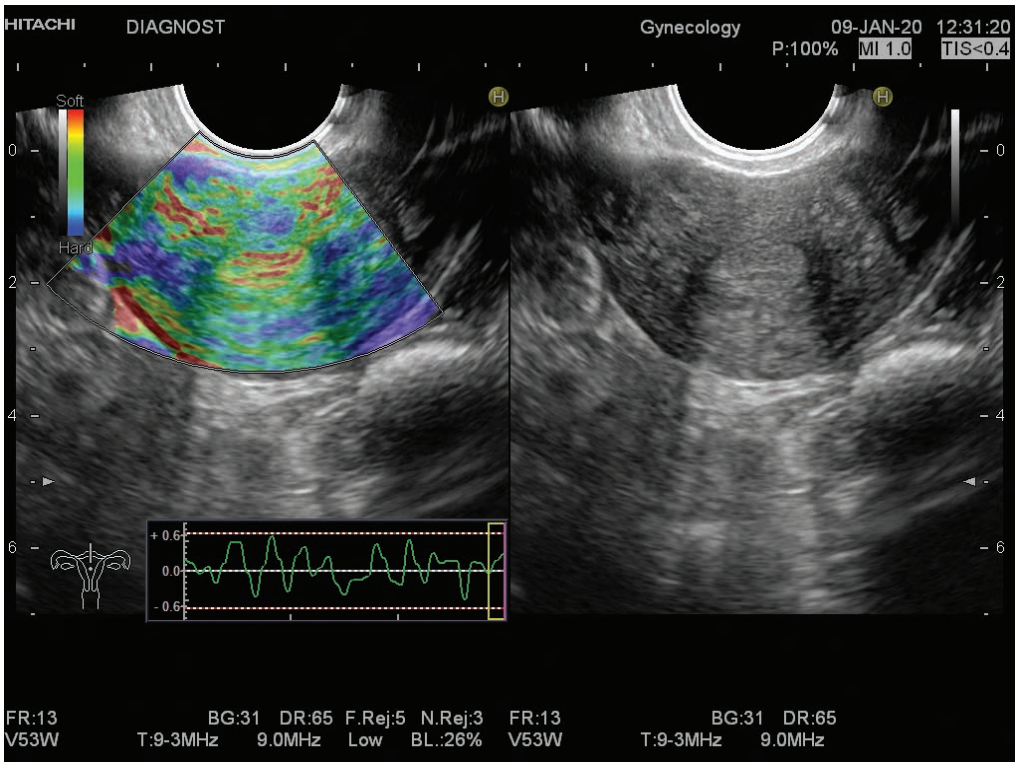


Рис. 1. Застосування компресійної соноеластографії при незміненому міометрії (пацієнтка А., 42 р.)

Fig. 1. Compression sonoelastography in unchanged myometrium (a 42-year-old patient A.)

At stage 2 of the examination, the obtained findings were compared to postsurgery histologic material, received via surgical treatment performed in different amounts, depending on the tumor process.

Quantitative values of the deformation coefficient were counted automatically on the study area: mean value (Emean), minimum value (Emin), maximum value (Emax). Emin, Emax and SD were used for analysis followed by Emean assessment.

Statistical analysis was performed using MedCalc statistical software. Statistical data processing was carried out by the variational-statistical technique using correlation analysis and Student's criterion. The difference between the variation series was considered to be probable when $p < 0.05$.

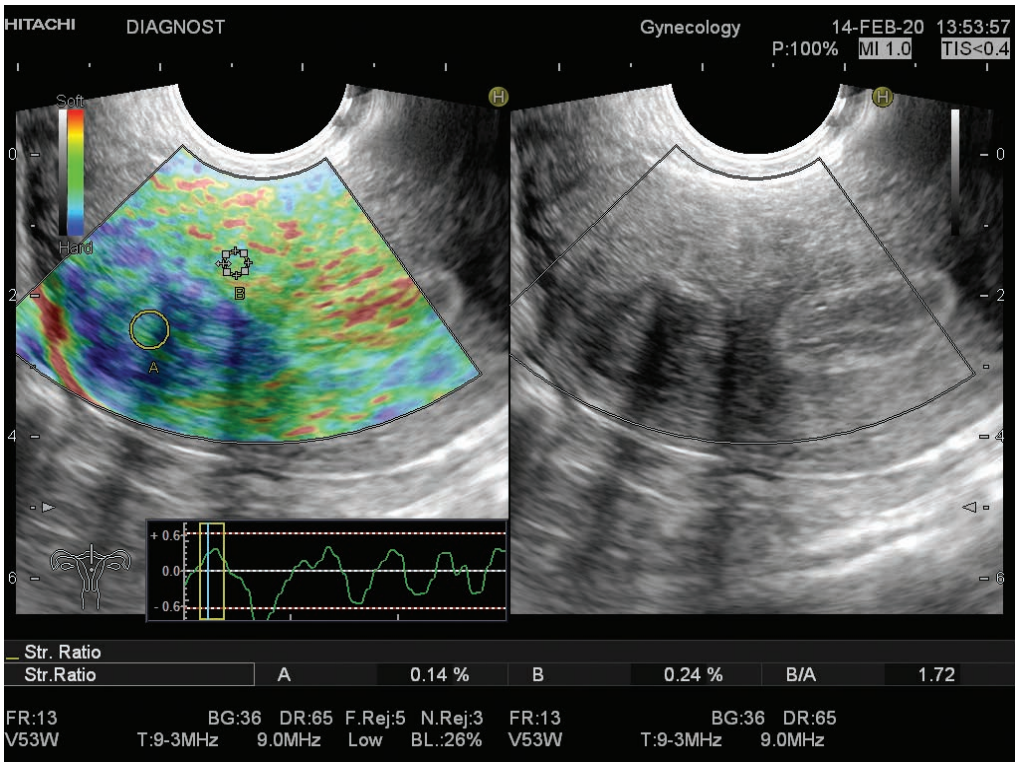


Рис. 2. Лейоміома матки у пацієнки К., 45 р.

Примітки: Справа зображення в В-режимі. Зліва – з використанням компресійної соноеластографії. Позначки А та В представляють досліджувані ділянки, які використовуються для розрахунку коефіцієнта деформації. Позначка В – контрольна зона. Позначена А – лейоміома, це ураження переважно синього кольору. Отриманий показник коефіцієнта деформації – 1,72

Fig. 2. Uterine leiomyoma in a 45-year-old patient K.

Notes: The image on the right in B-mode. The image on the left using compression sonoelastography. Marks A and B represent the areas of interest used to calculate the deformation coefficient. Mark B – control zone. Mark A – leiomyoma, this lesion is mostly blue. The obtained indicator (deformation coefficient) is 1.72

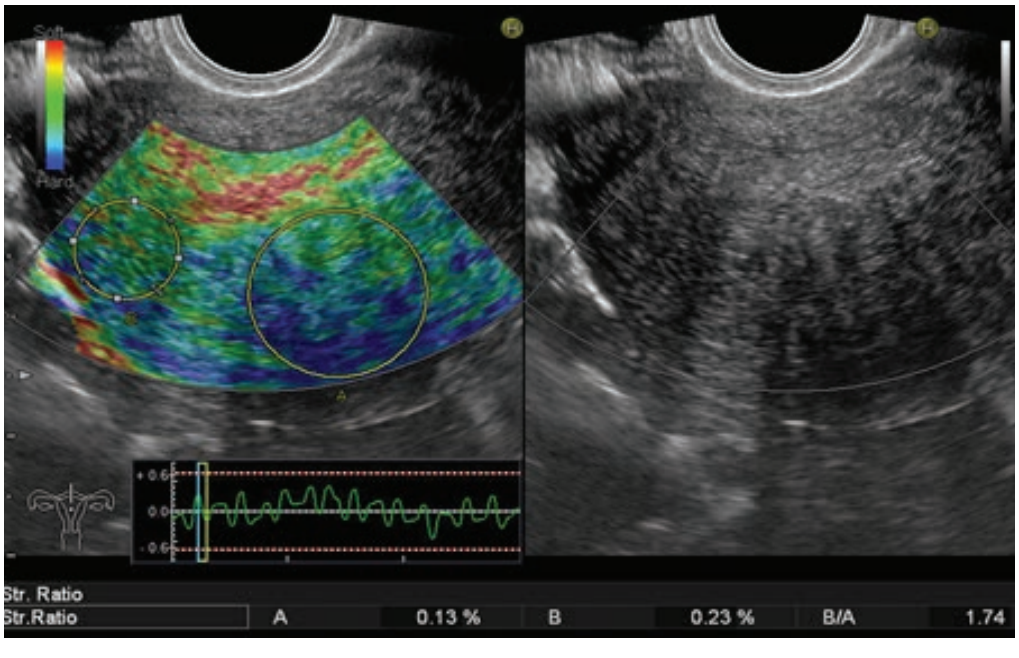


Рис. 3. Компресійна соноеластографічна картина аденоміозу пацієнтки П., 40 р. Ураження переважно задньої стінки з картуванням синього кольору, значення коефіцієнта деформації – 1,74

Fig. 3. Compression sonoelastographic presentation of adenomyosis in a 40-year old patient P. Affecting the posterior wall mainly, with mapping in blue, the deformation coefficient is 1.74

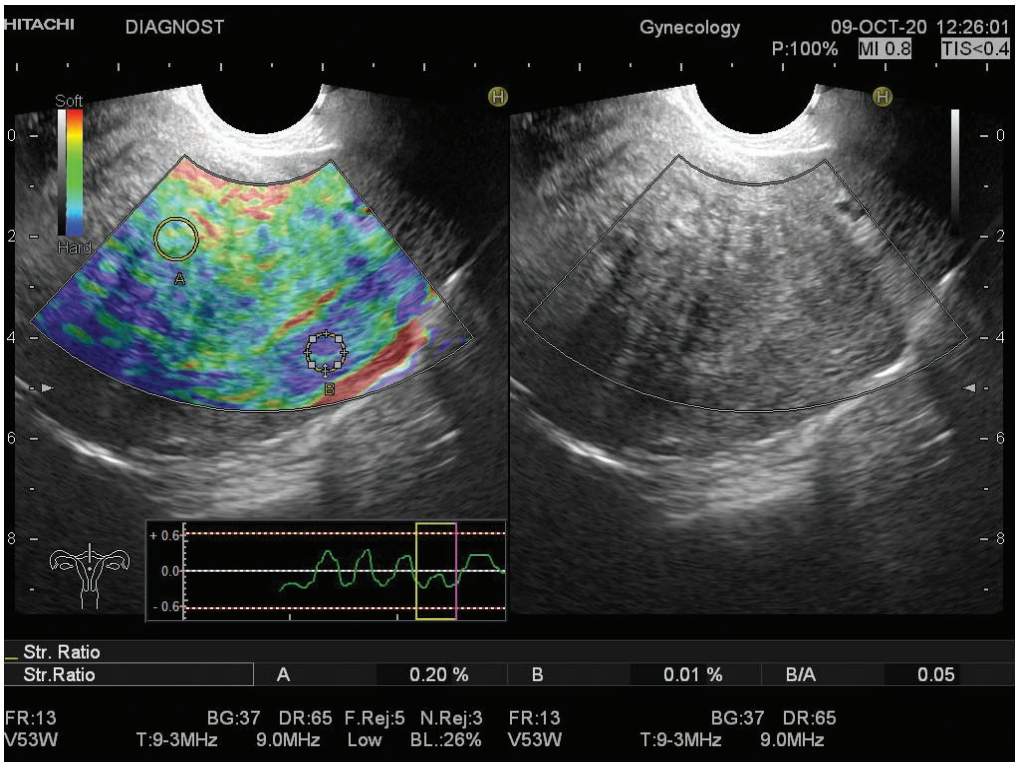


Рис. 4. Компесійна соноеластографія поєднаної форми аденоміозу та лейоміоми пацієнтки Т., 48 р. Картування синьо-зеленим кольором, значення коефіцієнта деформації – 0,05, що свідчить про м'якоеластичну будову міометрія

Fig. 4. Compression sonoelastography of the combined form of adenomyosis and leiomyoma of a 48-year-old patient T. Mapping in blue-green, the deformation coefficient – 0.05 indicating a soft-elastic structure of the myometrium

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На підставі отриманих при соноеластографії результатів були визначені еластографічні характеристики — коефіцієнти деформації, характерні для лейоміоми й аденоміозу.

У групі порівняння (I) коефіцієнт деформації був отриманий при порівнянні еластичності передньої та задньої стінки матки (при відсутності патологічних видимих змін під час сірошкального дослідження). У разі наявності лейоміоми (II група) коефіцієнт деформації був отриманий у процесі порівняння еластичності фіброматозних вузлів щодо незміненого міометрія. При аденоміозі (III група), коефіцієнт деформації був отриманий при порівнянні аденоміозної вогнищевої ділянки проти незмінного міометрія.

Отримані результати коефіцієнтів деформації надані в таблиці 1.

Максимальні значення коефіцієнта деформації були отримані при лейоміомі (у межах від 2,0 до 6,0 од. виміру). При наявності дифузного або вогнищевого аденоміозу коефіцієнт деформації був у межах від 0,5 до 1,5 од. вимірювання, що свідчить про високу еластичність міометрія проти незміненого міометрія. У I групі (порівняння) коефіцієнт деформації коливався в межах від 1,0 до 1,9 од. вимірювання.

Проаналізувавши наведені дані можна дійти висновку, що міома й аденоміоз мають різні еластографічні характеристики (коефіцієнт деформації) і різне кольорове картування. Загалом лейоміома картується здебільшого синім кольором, а аденоміоз – мозаїчно синьо-зеленим кольором.

RESULTS AND DISCUSSION

Elastographic characteristics were assessed in accordance with sonoelastography findings, i. e. deformation coefficients common in leiomyoma and adenomyosis. In control group (I), the deformation coefficient was obtained by comparing the elasticity of the anterior wall of the uterus to the posterior one (if there were no pathological visible changes during the gray scale study). In case there was a leiomyoma (Group II), the deformation coefficient was obtained by comparing the elasticity of fibromatous nodes vs the unchanged myometrium. In adenomyosis (Group III), the deformation coefficient was obtained by comparing the adenomyotic focal area vs the permanent myometrium.

The deformation coefficient findings are presented in Table 1.

The maximum values of the deformation coefficient were obtained in leiomyoma (in an amount of 2 to 6.0 units). In there was diffuse or focal adenomyosis, the deformation coefficient was in an amount of 0.5 to 1.5 units indicating high myometrial elasticity vs the unchanged myometrium. For its part, in Group I (control), the deformation coefficient ranged from 1 to 1.9 units.

Having analyzed the findings, it follows that myoma and adenomyosis have different elastographic characteristics (deformation coefficient) and different color mapping. In general, leiomyoma is mapped mostly in blue, and adenomyosis is mapped in a mosaic blue-green color.

These findings suggest high elasticity of the myometrium in adenomyosis in comparison with unchanged myometrium. Similarly, taking into account the above data, low elasticity or high density of the myometrium in

Таблиця 1. Еластографічні характеристики лейоміоми матки й аденоміозу за даними ТВУЗД із застосуванням соноеластографії

Table 1. Elastographic characteristics of uterine leiomyoma and adenomyosis according to transvaginal ultrasound using sonoelastography

Показник коефіцієнта деформації Deformation coefficient parameter	Незмінений міометрій Unchanged myometrium	Лейоміома Leiomyoma	Аденоміоз Adenomyosis	Змішана форма аденоміозу й лейоміоми Combination of adenomyosis and leiomyoma	p
Emean	1,0	2,4	0,7	0,9	<0,001
Emin	1,0	2,0	0,5	0,5	<0,001
Emax	1,9	6,0	1,5	3,5	<0,001

За цими даними можна судити про високу еластичність міометрія при аденоміозі в порівнянні з незміненим міометрієм. Так само, з огляду на наведені дані, можна говорити про низьку еластичність або високу щільність міометрія в разі наявності лейоміоми проти інтактного міометрія. Подібні соноеластографічні характеристики лейоміоми й аденоміозу отримали B. Stoelinga et al., згідно з якими в цілому тканини міоми були темнішими, а тканини аденоміозу – яскравішими, ніж прилеглий міометрій, водночас тканини аденоміозу та лейоміоми розрізнялися за текстурою – жорсткість фібром була вищою, ніж аденоміозу [8].

Наше дослідження показало, що соноеластографія – чутливий інструмент, який доповнює традиційне ТВУЗД у В-режимі при диференційній діагностиці різних патологічних станів міометрія. Отриманий за допомогою компресійної еластографії коефіцієнт деформації продемонстрував відмінну ефективність під час диференціації патологічних станів міометрія. Отже, застосовна в клінічній практиці еластографія може забезпечити додаткову діагностичну точність у повсякденній роботі.

При підозрі на ураження міометрія лікарі зазвичай проводять дилатацію і вишкрібання для встановлення точного діагнозу [9]. Хоча цитологія, біопсія й результати дилатації і вишкрібання є універсальними золотими стандартами для встановлення точного діагнозу, ці процедури є інвазивними й іноді спричиняють серйозні ускладнення у пацієнток зі стенозом піхви або шийки матки [10]. Значна кількість пацієнток не проходить жодних патологічних тестів. Тому після медичного огляду нерідко призначають малоефективне лікування, при якому не враховуються індивідуальні особливості пацієнток, що призводить до нераціональних витрат медичних ресурсів. Важливо зазначити, що під час диференціації міоми й аденоміозу результати еластографії повністю відповідали результатам магнітно-резонансної томографії [11]. Тому соноеластографія як безпечний, доступний і менш вартісний метод візуалізації є надійним діагностичним інструментом клінічних гінекологічних проблем та способом уникнення непотрібних процедур.

ВИСНОВКИ

При проведенні ультразвукового дослідження із застосуванням компресійної соноеластографії у пацієнток із такими патологічними станами міометрія, case of leiomyoma vs the intact myometrium should be noted. Similar sonoelastographic characteristics of leiomyoma and adenomyosis were obtained by B. Stoelinga et al. According to them, in general, myoma tissues were darker while adenomyosis tissues were brighter than the adjacent myometrium, at the same time adenomyosis and leiomyoma tissues differed in terms of structure: fibroma stiffness was higher than the one of adenomyosis [8].

According to our study, sonoelastography is a sensitive tool complementing the traditional transvaginal ultrasound in B-mode in the differential diagnosis of various pathological conditions of the myometrium. The deformation coefficient obtained via compression elastography presented excellent efficiency when differentiating pathological conditions of the myometrium. Therefore, elastography applicable in clinical practice can provide additional diagnostic accuracy in everyday work.

When myometrial lesions are suspected, physicians usually perform dilatation and scraping to make an accurate diagnosis [9]. Although cytology, biopsy, dilatation and scraping outcomes are universal gold standards for accurate diagnosis, these procedures are invasive and sometimes they cause serious complications in patients with vaginal or cervical stenosis [10]. A lot of patients do not have any pathological test made. Consequently, a medical check-up is followed by prescribing ineffective treatment, which is not focused on individual characteristics of patients, resulting in irrational misuse of medical resources. It should be emphasized that when differentiating myoma and adenomyosis, the elastography findings fully matched magnetic resonance imaging findings [11]. Therefore, sonoelastography, as a safe, affordable, and less expensive method of imaging is a reliable tool to diagnose clinical gynecological disorders and avoid unnecessary procedures.

CONCLUSIONS

The deformation coefficients in patients with leiomyoma and adenomyosis and unchanged myometrium were obtained via ultrasound with compression sonoelastography

як лейоміома й аденоміоз, а також у пацієнток із незміненим міометрієм були отримані коефіцієнти деформації, які дають змогу визначити ступінь еластичності міометрія та зміни останнього при відповідній патології.

Еластографія дає змогу ідентифікувати чіткі відмітні ознаки лейоміоми й аденоміозу. Збіг між діагностикою аденоміозу на основі еластографії та гістології є істотним, але не оптимальним.

Можна з упевненістю говорити про те, що незмінений міометрій має певну еластичність, яку можна прирівняти до числового значення, а саме коефіцієнта деформації, і цей показник змінюється в разі наявності лейоміоми або аденоміозу, що створює можливість диференціювати ці патологічні стани міометрія.

Отже, використання еластографії на додаток до звичайного ультразвукового дослідження може допомогти в диференційній діагностиці патологічних станів міометрія, що може бути корисним при консервативному лікуванні та передопераційному плануванні.

and they made it possible to determine the degree of elasticity of the myometrium and its changes in the relevant pathology.

Elastography is capable of identifying clear distinctive features of leiomyoma and adenomyosis. The coincidence of the diagnosis of adenomyosis based on elastography and histology is significant, but not optimal.

The unchanged myometrium has a certain elasticity, which can be equated to a numerical value, i. e. the deformation coefficient, and this param changes in case of leiomyoma or adenomyosis, which makes it possible to differentiate these pathological conditions of the myometrium.

Thus, elastography in addition to standard ultrasound can aid in the differential diagnosis of pathological conditions of the myometrium, which may be useful in conservative treatment and presurgery planning.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Stewart E. A., Cookson C. L., Gandolfo R. A., Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG*. 2017. Vol. 124. P. 1501–1512. DOI: https://doi.org/10.1111/1471-0528.14640
2. Sparic R., Mirkovic L., Malvasi A., Tinelli A. Epidemiology of Uterine Myomas: A Review. *International journal of fertility & sterility*. 2016. Vol. 9(4). P. 424–435. DOI: https://doi.org/10.22074/ijfs.2015.4599
3. Koninckx P. R., Ussia A., Adamyan L., Wattiez A., Gomel V., Martin D. C. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertility and sterility*. 2019. Vol. 111(2). P. 327–340. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.10.013
4. Vercellini P., Viganò P., Somigliana E., Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nature reviews. Endocrinology*. 2014. Vol. 10(5). P. 261–275. DOI: https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.255
5. Agarwal S. K., Chapron C., Giudice L. C., Laufer M. R., Leyland N., Missmer S. A., Singh S. S., Taylor H. S. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2019. Vol. 220(4). P. 354.e1–354.e12. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.12.039
6. Brucker S. Y., Huebner M., Wallwiener M., Stewart E. A., Ebersoll S., Schoenfisch B., Taran F. A. Clinical characteristics indicating adenomyosis coexisting with leiomyomas: a retrospective, questionnaire-based study. *Fertility and sterility*. 2014. Vol. 101(1). P 237–241.e1. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.09.038
7. Low G., Kruse S. A., Lomas D. J. General review of magnetic resonance elastography. *World journal of radiology*. 2016. Vol. 8(1). P. 59–72. DOI: https://doi.org/10.4329/wjr.v8.i1.59
8. Stoelinga B., Hehenkamp W. J., Brölmann H. A., Huirne J. A. Real-time elastography for assessment of uterine disorders. *Ultrasound in obstetrics &*

REFERENCES

1. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG*. 2017;124:1501–12. (In English). DOI: https://doi.org/10.1111/1471-0528.14640
2. Sparic R, Mirkovic L, Malvasi A, Tinelli A. Epidemiology of Uterine Myomas: A Review. *International journal of fertility & sterility*. 2016;9(4):424–35. (In English). DOI: https://doi.org/10.22074/ijfs.2015.4599
3. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Gomel V, Martin DC. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertility and sterility*. 2019;111(2):327–40. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.10.013
4. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nature reviews. Endocrinology*. 2014;10(5):261–75. (In English). DOI: https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.255
5. Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, Laufer MR, Leyland N, Missmer SA, Singh SS, Taylor HS. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2019;220(4):354.e1-e12. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.12.039
6. Brucker SY, Huebner M, Wallwiener M, Stewart EA, Ebersoll S, Schoenfisch B, Taran FA. Clinical characteristics indicating adenomyosis coexisting with leiomyomas: a retrospective, questionnaire-based study. *Fertility and sterility*. 2014;101(1):237–41.e1. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.09.038
7. Low G, Kruse SA, Lomas DJ. General review of magnetic resonance elastography. *World journal of radiology*. 2016;8(1):59–72. (In English). DOI: https://doi.org/10.4329/wjr.v8.i1.59
8. Stoelinga B, Hehenkamp WJ, Brölmann HA, Huirne JA. Real-time elastography for assessment of uterine

gynecology. 2014. Vol. 43. P. 218–226. DOI: https://doi.org/10.1002/uog.12519
9. Dietrich C. F., Bibby E., Jenssen C., Saftoiu A., Iglesias-Garcia J., Havre R. F. EUS elastography: How to do it?. *Endoscopic ultrasound*. 2018. Vol. 7(1). P. 20–28. DOI: https://doi.org/10.4103/eus.eus_49_17
10. Che D., Wei H., Yang Z., Zhang Y., Ma S., Zhou X. Application of transvaginal sonographic elastography to distinguish endometrial cancer from benign masses. *American journal of translational research*. 2019. Vol. 11(2). P. 1049–1057.
11. Stoelinga B., Hehenkamp W. J., Brölmann H. A., Huirne J. A. Real-time elastography for assessment of uterine disorders. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2014. Vol. 43(2). P. 218–226. DOI: https://doi.org/10.1002/uog.12519

disorders. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2014;43:218–26. (In English). DOI: https://doi.org/10.1002/uog.12519
9. Dietrich CF, Bibby E, Jenssen C, Saftoiu A, Iglesias-Garcia J, Havre RF. EUS elastography: How to do it?. *Endoscopic ultrasound*. 2018;7(1):20–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.4103/eus.eus_49_17
10. Che D, Wei H, Yang Z, Zhang Y, Ma S, Zhou X. Application of transvaginal sonographic elastography to distinguish endometrial cancer from benign masses. *American journal of translational research*. 2019;11(2):1049–57. (In English).
11. Stoelinga B, Hehenkamp WJ, Brölmann HA, Huirne JA. Real-time elastography for assessment of uterine disorders. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2014;43(2):218–26. (In English). DOI: https://doi.org/10.1002/uog.12519

Перспективи подальших досліджень

Розробити прогностичні показники коефіцієнта деформації при ультразвуковій діагностиці із застосуванням соноеластографії для оцінювання ефективності проведення лікувальних заходів і динамічного спостереження.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Prospects for further research

To develop prognostic indicators of the deformation coefficient in ultrasound diagnosis using sonoelastography to assess the effectiveness of therapeutic measures and case follow-up.

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest.

Funding information

The study is financed by the State Budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Шармазанова Олена Петрівна – професор кафедри променевої діагностики, завідувачка кафедри променевої діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України; вул. Амосова, буд. 58, м. Харків, Україна, 61176;
e-mail: olena.sharm@gmail.com
моб.: +38 (097) 615-60-36.
Внесок автора: *планування експерименту та допомога у підготовці статті до друку.*

Сафонова Інесса Миколаївна – професор кафедри променевої діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України; вул. Амосова, буд. 58, м. Харків, Україна, 61176;
e-mail: inessa7799@gmail.com
моб.: +38 (050) 522-59-89.
Внесок автора: *узагальнення результатів отриманих даних та підготовка статті до друку.*

INFORMATION ON THE AUTHORS

Sharmazanova Olena Petrivna – Professor of Diagnostic Radiology Department, Head of Diagnostic Radiology Department of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine; 58, Amosova Str., Kharkiv, Ukraine, 61176;
e-mail: olena.sharm@gmail.com
tel.: +38 (097) 615-60-36.
Author's contributions: *planning the experiment and preparing the article for printing.*

Safonova Inessa Mykolaivna – Professor of Diagnostic Radiology Department of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine; 58, Amosova Str., Kharkiv, Ukraine, 61176;
e-mail: inessa7799@gmail.com
tel.: +38 (050) 522-59-89.
Author's contributions: *summarizing the findings and preparing the article for printing.*

Мітякова Юлія Сергіївна – аспірант кафедри променевої діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України; вул. Амосова, буд. 58, м. Харків, Україна, 61176;

e-mail: diagnost-uzi@ukr.net

моб. +38 (063) 251-35-12.

Внесок автора: *отримання результатів проведеного дослідження та обробка отриманих результатів з подальшою підготовкою статті до друку.*

Mitiakova Yuliia Serhiivna – Postgraduate of Diagnostic Radiology Department of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine; 58, Amosova Str., Kharkiv, Ukraine, 61176;

e-mail: diagnost-uzi@ukr.net

tel.: +38 (063) 251-35-12.

Author's contributions: *participation in obtaining the study outcomes and processing the findings followed by preparing the article for printing.*

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.89-118
УДК: 57.033:576.08::57.085.23(615.061/615.849.12)

Предиктори променевих ускладнень у радіаційній онкології на основі тестів на виживаність клітин після *ex vivo* опромінення: огляд літератури

Вінніков В. А., ORCID: 0000-0003-0232-7050, e-mail: imr.nauka@ukr.net
Рубльова Т. В., ORCID: 0000-0002-8007-3220, e-mail: imr_ss@ukr.net
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва Національної Академії медичних наук України», м. Харків, Україна

Predictors of radiation-induced complications in radiation oncology based on cell survival tests after ex vivo exposure: literature review

Vinnikov V. A., ORCID: 0000-0003-0232-7050, e-mail: imr.nauka@ukr.net
Rubleva T. V., ORCID: 0000-0002-8007-3220, e-mail: imr_ss@ukr.net
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:
індивідуальна радіочутливість, предиктори, променева терапія, променеві реакції в нормальних тканинах, клоногенна виживаність клітин, колонієутворення, апоптоз, контрольні точки клітинного циклу.

Для цитування:
Вінніков В. А., Рубльова Т. В. Предиктори променевих ускладнень у радіаційній онкології на основі тестів на виживаність клітин після *ex vivo* опромінення: огляд літератури. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021. Т. XXIX. № 1. С. 89–118. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.89-118

Для кореспонденції:
Вінніков Володимир Анатолійович
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»;
вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: imr.nauka@ukr.net

© Вінніков В. А., Рубльова Т. В., 2021

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Серед онкологічних хворих, які отримують променеву терапію, від 5 до 15 % осіб можуть мати побічні реакції та ускладнення в нормальних тканинах та органах, що обмежують лікування у повному, первинно запланованому режимі. Розробка прогностичних біомаркерів і методів, що дозволяють передбачити нормальну токсичність тканин у радіаційній онкології, потребує значних витрат і ресурсів, що зумовлює необхідність періодичного аналізу й переоцінки поточного стану та потенційних напрямків подальших досліджень у цій галузі.

Мета роботи – огляд присвячено методологічним підходам і розробкам у галузі функціональних лабораторних тестів на основі клітинної виживаності *ex vivo* для предикції індивідуальної клінічної радіочутливості.

Матеріали та методи. Було проаналізовано і систематизовано дані повнотекстових публікацій у закордонних (англомовних) наукових виданнях за період 1990–2020 рр., відібраних шляхом пошуку в інформаційній базі PubMed і за перехресними посиланнями за тематикою «функціональні клітинні тести на радіочутливість для предикції променевих реакцій і ускладнень у нормальних тканинах після променевої терапії».

Результати та їх обговорення. У теорії очікувалося, що найкращим індивідуальним предиктором радіаційної токсичності має виступати клоногенна виживаність опромінених клітин як інтегральний показник ураження клітин і зниження їх регенераційного потенціалу. Характерно, що фібробласти, як тест-система для таких досліджень, не показали істотних переваг над лімфоцитами ані щодо виявлення міжіндивідуальних варіацій клітинної радіочутливості, ані щодо предикції клінічної променевої токсичності, причому навіть у випадку променевих реакцій шкіри. Виявилося, що вимірювання клоногенної виживаності клітин потребує забагато часу, є технічно надто складним, а результати істотно непевні, недостатньо чутливі та специфічні й мають занизьку відтворюваність, що робить його непридатним для скринінгу на аномальну індивідуальну радіочутливість. Проте цей тип досліджень можна застосовувати для радіобіологічної експертизи *post factum* в окремих випадках появи неочікуваних екстремальних променевих реакцій.

Оцінка радіаційно-індукованого апоптозу в лімфоцитах видається більш перспективним методом, але все ще вимагає як розробки фундаментального підґрунтя, так і додаткових валідаційних досліджень, щоб визначити оптимальні групи пацієнтів, схеми променевої терапії та види променевих ускладнень для його впевненого використання в клінічній практиці. Зміна регуляції контрольних точок (радіогенна затримка) клітинного циклу *ex vivo* може мати як позитивну, так й інвертовану асоційованість чи відсутність кореляції з клінічними променевими реакціями, що поки виключає цей параметр з переліку прикладних радіобіологічних тестів.

Висновки. На сьогодні в практиці клінічної радіобіології відсутні повністю валідовані та стандартизовані функціональні тести на основі виживаності клітин людини після опромінення *ex vivo*, які б уможливлювали достатньо точну предикцію променевих реакцій та ускладнень у нормальних тканинах пацієнтів. У цілому тести *ex vivo*, що ґрунтуються на оцінці тільки однієї форми клітинної загибелі в одному типі клітин, представляються недостатньо надійними через те, що різні шляхи загибелі клітин, ймовірно, відіграють різну роль і проявляють різну форму залежності «доза – ефект» у кінцевій відповіді тканини чи органа на опромінення. Такі тести мають стати складовими мультипараметричних предиктивних платформ.

Keywords: individual radiosensitivity, predictors, radiotherapy, normal tissue adverse effects, clonogenic cell survival, colony forming, apoptosis, cell cycle checkpoints.

For citation:
Vinnikov VA, Rubleva TV. Predictors of radiation-induced complications in radiation oncology based on cell survival tests after *ex vivo* exposure: literature review. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2021;29(1): 89–118. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.89-118

For correspondence:
Vinnikov Volodymyr Anatoliyovych
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: imr.nauka@ukr.net

© Vinnikov V. A., Rubleva T. V., 2021

ABSTRACT

Background. Among cancer patients receiving radiotherapy about 5–15 % may have adverse reactions in normal tissues and organs that limit their treatment in a full, originally scheduled regimen. The development of biomarkers and assays for radiation oncology allowing the prediction of patients' normal tissue toxicity requires a lot of resourses, threfore its current status amd potential directions for future research have to be periodically analyzed and re-evaluated.

Purpose – this review summarizes the methodological approaches and developments in the area of functional laboratory assays based on ex vivo cell survival for the prediction of the individual clinical radiosensitivity.

Materials and methods. Data for the analysis and systematization were obtained from the full-text articles published in peer review international scientific journals (in English) in 1990–2020, which were selected by the extensive search in PubMed information database and cross references on the topic "Functional cellular tests for intrinsic radiosensitivity to predict adverse radiation effects and radiotherapy complications".

Results. In theory, it might be expected that clonogenic cell survival after ex vivo irradiation can surve as the best individual predictor of radiation toxicity, as it is an integral indicator of cell damage and decline of their regenerative potential. Tendentially, fibroblasts, as a test system for such studies, did not show significant advantages over lymphocytes either in detecting inter-individual variations in the intrinsic cellular radiosensitivity or in predicting clinical radiation toxicity, even for that in skin. It was found that clonogenic cell survival assay, being very time consuming and technically demanding, also suffers from the lack of sensitivity and specificity, essential uncertainty and low reproducibility of the results, and thus is not suitable for the sceening for the abnormal intrinsic radiosensitivity. However, this type of assays is applicable for the radiobiological expertise post factum in individual cases with unexpected, extreme radiation lesions. Radiation-induced lymphocyte apoptosis assay seems to be more promising however still requires further fundamental research for better understanding of its background and more validation studies in order to assess the optimum patient groups, radiotherapy regimens and adverse effects for its confident use in clinical practice. Changes in the regulation of cell cycle check-points (radiation-induced delay) ex vivo can have either positive or inverted association, or no correlation with clinical radiation responses in tissues, thus so far cannot be included in the toolbox of applied radiobiological tests.

Conclusions. To date, in the practice of clinical radiobiology, there are no fully validated and standardized functional tests based on the cell survival after ex vivo irradiation, which would allow a sufficiently accurate prediction of adverse radiation effects in normal tissues of radiotherapy patients. In general, ex vivo tests based on the evaluation of only one form of cell death in one cell type are not fully reliable as a "stand alone" assay, because different pathways of cell death probably play different roles and show different dose response within the overal reaction of the irradiated tissue or critical organ. Such tests should become a part of the multiparametric predictive platforms.

Рукопис надійшов *Manuscript was received* 18.12.2020	Отримано після рецензування *Received after review* 14.01.2021	Прийнято до друку *Accepted for printing* 28.01.2021

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Цей огляд є результатом аналітичної роботи, виконаної в межах науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Визначення факторів прогнозу та індивідуалізація комплексного лікування пізніх променевих ушкоджень» (номер державної реєстрації: 0118U001712, шифр теми: НАМН 03.19, прикладна, термін виконання: 2019–2021 рр., керівник – доктор медичних наук, професор Красносельський М. В.).

Connection with scientific programs, plans and topics

The review is the result of analytical activities performed within the scientific research project of State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" which is "Determination of the factors of prognosis and individualization of complex treatment of late radiation damages" (state registration No: 0118U001712, research project code: NAMS (Ukraine) 03.19, applied, period for performance: 2019-2021, led by Doctor of Medical Science, Professor Krasnoselskyi M. V.).

ВСТУП

Аналіз сучасних трендів у царині радіобіології показав актуальність та істотну практичну значущість такого напрямку, як пошук предикторів для передбачення індивідуальної реакції нормальних тканин і критичних органів пацієнтів на терапевтичне радіаційне опромінення [1–11]. У нашому нещодавньому огляді було розглянуто поточні уявлення щодо ролі й місця біомаркерів клінічної радіочутливості в радіаційній онкології та висвітлено стан питання щодо молекулярно-генетичних показників, придатних для передбачення радіаційної токсичності [12]. З'ясувалося, що протягом останніх 25 років значна частина наукових ресурсів була витрачена на спроби знайти такі предиктори у формі однонуклеотидного поліморфізму в «інтуїтивно» обраних генах, але цей підхід виявився хибним [13–15]. Найперспективнішою стратегією в галузі прикладної молекулярної радіобіології стало поєднання транскриптоміки та геноміки з емпіричним виявленням генів (генетичних варіантів і регуляторних послідовностей ДНК), чия експресія дійсно пов'язана з проявами клінічної радіочутливості.

Альтернативою молекулярно-генетичним предикторам є використання клітинних функціональних тестів із радіаційним опроміненням клітин хворих *ex vivo* [16–18]. Така стратегія позбавляє необхідності визначати вплив конкретних генетичних факторів чи оцінювати гіпотетичний ризик від їх наявності [3, 20]. Ідеологічним підґрунтям цього напряму досліджень виступає гіпотеза про безпосередню задіяність радіаційно-індукованих клітинних ефектів у розвитку токсичної реакції у тканинах, звідки інтуїтивно

INTRODUCTION

The analysis of current trends in radiobiology has shown the relevance and essential practical significance of the search for biomarkers suitable for the prediction of patients' individual response of normal tissues and critical organs to therapeutic radiation [1–11]. Our recent review has been addressing the overall role and place of biomarkers of clinical radiosensitivity in modern radiation oncology and highlighting the current state of the availability of molecular genetic indicators suitable for predicting radiation toxicity [12]. It turned out that over the past 25 years, a significant portion of scientific resources had been spent on attempts to find such predictors among various single nucleotide polymorphisms in "intuitively" selected genes, but this approach appeared to be unsuccessful [13–15]. A more promising strategy in applied molecular radiobiology is a combination of transcriptomics and genomics, that as the first step includes an empirical detection of genes (genetic variants and regulatory sequences of DNA), the expression of which is indeed associated with clinical radiosensitivity.

An alternative to molecular genetic predictors is the use of cellular-based functional tests with irradiation of patients' cells ex vivo [16–19]. Such strategy eliminates the need to determine the influence of specific genetic factors or to assess the hypothetical risk of their presence [3, 20]. The ideological basis for this area of research is the hypothesis about direct involvement of radiation-induced cellular effects in the development of toxic reactions in tissues, where correlation between individual means of such biomarkers and the degree of radiation complications in the patient are intuitively expected.

очікується кореляція між індивідуальними значеннями таких біомаркерів і ступенем променевих ускладнень у пацієнта. По суті, це припущення є аналогом пошуку генетичних детермінант клінічної радіочутливості у кандидатних генах радіаційної відповіді, але у випадку клітинних тестів опромінення *ex vivo* дозволяє виявити не конституціональні, а функціональні особливості, які не проявляються у звичайних умовах без додаткового навантаження.

Як маркери радіаційної відповіді на клітинному рівні розглядалися первинні пошкодження ДНК та їх репарація, різноманітні біохімічні внутрішньоклітинні продукти, цитогенетичні пошкодження (аберації хромосом, хроматидні розриви, мікроядра), активація контрольних точок клітинного циклу, апоптоз, клітинна виживаність і здатність до колонієутворення. Очікувалося, що їх вимірювання в клітинах пацієнтів уможливить передбачення реакції з боку нормальних тканин ще до прийняття клінічного рішення про початок терапевтичного опромінення і, відштовхуючись від цього, дасть змогу індивідуалізувати променеве лікування [3, 9, 16, 20–31]. Метою цього аналітичного огляду є систематизація та порівняння методологічних підходів та розробок у галузі функціональних лабораторних тестів для предикції індивідуальної клінічної радіочутливості. Поточна частина огляду присвячена клітинній виживаності *ex vivo* та її зв'язку з розвитком реакцій і ускладнень в нормальних тканинах після променевої терапії.

Мета роботи – огляд присвячено методологічним підходам і розробкам у галузі функціональних лабораторних тестів на основі клітинної виживаності *ex vivo* для предикції індивідуальної клінічної радіочутливості.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У роботі виконано аналіз даних із повнотекстових версій англомовних статей (в окремих випадках – статей французькою мовою), відібраних за результатами інформаційного пошуку в базі PubMed за комбінаціями ключових слів radiosensitivity (також cellular radiosensitivity, chromosomal radiosensitivity, *in vitro* radiosensitivity) та clinical radiation toxicity, adverse normal tissue effects, late radiotherapy effects, а також за перехресними посиланнями у знайдених публікаціях. Глибина пошуку становила 30 років, тобто з 1990 до 2020 року включно.

Додатково було опрацьовано інформацію з web-сторінок міжнародних програм і проектів EURATOM, MELODI/CONCERT, RadGenomics, Gene-PARE, GENEPI, RAPPER, REQUITE та інших сайтів у мережі Інтернет, на які були отримані посилання з пошукової системи Google за вищенаведеним переліком ключових слів.

При описі результатів аналізу використовували понятійну базу і терміносистему, що було детально розглянуто на попередньому етапі цієї НДР і представлено в нашому попередньому огляді [12]. Зокрема, це включає терміни «біомаркер», «предиктивні маркери», «радіочутливість», «клітинна радіочутливість», «клінічна радіочутливість».

Basically, this assumption is analogous to the search for genetic determinants of clinical radiosensitivity in candidate genes of the radiation response, but in case of cellular tests the ex vivo irradiation reveals not constitutional but functional features, which do not occur under normal conditions without additional load. The list of biomarkers of the radiation response at the cellular level includes primary DNA damage and its repair, activation of cell cycle checkpoints, various biochemical intracellular products, cytogenetic damage (chromosome aberrations, chromatid breaks, micronuclei), apoptosis, cell viability and colony forming ability (clonogenic potential). It was expected that their measurements ex vivo would make it possible to predict the response of normal tissues before making a clinical decision to start a radiotherapy (RT) course, and, based on this, would allow individualization of RT [3, 9, 16, 20–31]. The aim of the current analytical review is to systematize and compare methodological approaches and developments in this area. The first part of the review is devoted to ex vivo tests for cell survival.

Purpose – this review summarizes the methodological approaches and developments in the area of functional laboratory assays based on ex vivo cell survival for the prediction of the individual clinical radiosensitivity.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

For this review, the data were collected in full-text versions of scientific articles in peer reviewed journals, published in English (in few cases – in French), and selected by the information search in the PubMed database by keyword combinations "radiosensitivity" (as well, "cellular radiosensitivity", "chromosomal radiosensitivity", "in vitro radiosensitivity") and "clinical radiation toxicity", "adverse normal tissue effects", "late radiotherapy effects", as well as by cross-references in the publications found. The depth of the search was 30 years, i. e. from 1990 to 2020 inclusively.

Additionally, information from the following webpages of international programs and projects was processed: EURATOM, MELODI/CONCERT, RadGenomics, Gene-PARE, GENEPI, RAPPER, REQUITE, and other sites in the Internet that have been revealed by the Google search engine for the above set of keywords.

The current review inherited the conceptual framework and terminology, which were discussed in detail in our previous article [12]. In particular, this includes the terms "biomarker", "predictive markers", "radiosensitivity", "cellular radiosensitivity" and "clinical radiosensitivity".

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Радіаційно-індуковані клітинні ефекти у тестах *ex vivo*: загальна класифікація

В ієрархічній структурі радіобіологічних ефектів клітинного рівня є чотири групи явищ, що стали предметом науково-практичного опрацювання як потенційні біомаркери радіочутливості:

– первинні пошкодження ДНК та їх репарація;
– цитогенетичні пошкодження;
– інтерфазна загибель клітин;
– загальна виживаність і клоногенна активність клітин.

Зв'язок між першим і другим рівнем, так само як між другим і третім, забезпечують численні біохімічні зміни, що здебільшого уособлюють внутрішньо- і міжклітинний сигналінг, як-от машинерія контрольних точок клітинного циклу, TGF-β та інші медіатори байстендерних взаємодій. В останні 20 років перелік відомих молекулярних пострадіаційних процесів, задіяних у реалізації клітинної радіочутливості, стрімко розширювався, але далеко не всі показники виявилися придатними для використання на практиці. Причини цього полягали в надто короткому часі їх існування, технічній складності їх кількісного вимірювання чи незадовільній чутливості та специфічності для клінічних цілей. Співвідношення різних типів маркерів та еволюцію успіхів і невдач при їх активній розробці з метою створення клінічно значущих тестів іншого наведено в оглядових роботах [1, 2, 17–20].

За кожним класом ефектів стоїть історія їх ретельного вивчення в експериментах *in vitro* на культурах клітин та *in vivo* на мутантних тваринах. Спроби впровадження їх як показників для прикладних клінічно значущих тестів розпочалися разом із накопиченням достатнього обсягу верифікованих даних щодо кількісних закономірностей у термінах «доза – час – ефект» і тонких молекулярних механізмів їх розвитку. Короткий та ємкий історичний екскурс з проблеми клітинних механізмів радіочутливості можна знайти в огляді [32].

Виходячи з відомих механізмів радіаційної відповіді, найважливішу роль у реалізації радіочутливості відіграє система репарації ДНК. Незважаючи на її ешелонованість, досягнуту за мільярд років еволюції еукаріот, дефект будь-якого з її елементів призводить до зростання уразливості клітин за дії іонізуючої радіації [4, 33–39].

Підгрунтям для прикладних досліджень стали численні експерименти із використанням клітин (або вирощених із них клітинних ліній), отриманих у пацієнтів, які мали спадкові, генетично зумовлені синдроми, у першу чергу – мутації сімейства атаксії-телеангіектазії (АТ) із фенотипічними проявами аномально високої клінічної радіочутливості [40]. Як правило, в усіх експериментальних моделях і за всіма типами клітинних ефектів, чи то клоногенна виживаність, чи то рівень радіаційно-індукованих хромосомних пошкоджень, клітини таких хворих показували чіткі відмінності від клітин, що походили з немутантних осіб [32, 39–52]. У багатьох дослідженнях, спрямованих на пошук кореляції між клітинною і клінічною

RESULTS AND DISCUSSION

Radiation-induced cellular effects in ex vivo tests: General classification

In the hierarchical structure of radiobiological effects of the cellular level there are four groups of phenomena that have become the subject of scientific and practical evaluation as potential biomarkers of radiosensitivity:

– Primary DNA damage and their repair;
– Interphase cell death;
– Cytogenetic damage;
– Clonogenic activity/colony forming ability of cells.

The links between the first and the second / third groups, as well as between the second / third and the fourth groups, are maintained through numerous biochemical changes, mostly embodying intra- and intercellular signaling, such as cell cycle checkpoint machinery, TGF-β and other mediators of bystander interactions. In the last 20 years, the list of known molecular post-radiation processes involved in the implementation of cellular radiosensitivity has expanded rapidly, but not all indicators have proved suitable for practical use. The reasons for this were too short terms of existence of these effects, a technical complexity of their quantitative measurement or insufficient sensitivity and specificity for clinical purposes. The interrelationships between different types of biomarkers and the evolution of successes and failures during their development in trying to create clinically applicable tests are presented in reviews [1, 2, 17–20].

Behind each class of effects, we can find a history of their intensive studying in vitro through experiments on cell cultures and in vivo on mutant animals. Attempts to introduce them as end-points for applied, clinically meaningful tests began with the accumulation of a sufficient amount of verified data on quantitative patterns in terms of "dose – time – effect" and on subtle molecular mechanisms of their occurrence. A brief and comprehensive historical overview of the problem of cellular mechanisms of radiosensitivity can be found in the paper [32].

Considering all known mechanisms of the radiation response, it can be concluded that the DNA repair system is playing the most important role in the implementation of radiosensitivity. Despite its multi-layer organization achieved over a billion years of eukaryotes' evolution, the defect of any of its elements increases the vulnerability of cells to ionizing radiation [4, 33–39].

The basis for applied research in this area was formed by numerous experiments using cells or cell lines obtained from patients with hereditary, genetically determined syndromes, primarily mutations of the ataxia-telangiectasia (AT) family, with phenotypic manifestations of abnormally high clinical radiosensitivity [40]. As a rule, in all experimental models and for all types of cellular end-points, whether it was clonogenic survival or the yield of radiation-induced chromosomal damage, the cells of such patients showed clear differences from cells derived from non-mutant individuals [32, 39–52]. In many studies aimed at the search for possible correlation between cellular and clinical radiosensitivity in RT patients, the authors included cells from AT patients or heterozygous carriers of this mutation as a positive control.

However, patients with AT or other similar syndromes comprise a negligible proportion of all persons receiving

радіочутливістю у пацієнтів променевої терапії, автори включали клітини хворих на АТ чи гетерозиготних носіїв цієї мутації як позитивний контроль.

Проте хворі на АТ та інші подібні синдроми становлять мізерну частку всіх людей, які отримують променеву терапію, і діагностика АТ й подібних спадкових хвороб молекулярно-генетичними методами вже давно не є проблемою. Значно більший інтерес і набагато складніший виклик для клінічної радіобіології становлять саме пацієнти без відомих генетичних дефектів системи репарації ДНК, так звані пересічні овер-реактори.

Клітинні тест-системи

З практичних міркувань прикладні дослідження клітинних біомаркерів радіочутливості були зосереджені переважно на двох типах клітин – лімфоцитах крові та фібробластах шкіри, оскільки саме їх можна отримувати від пацієнта в достатньому обсязі для ініціації клітинної культури і кількісного вимірювання тих чи інших параметрів. Фібробласти є привабливим тест-об'єктом з огляду на їх пряму задіяність у розвитку променевих реакцій шкіри, що усуває проблему можливої міжтканинної гетерогенності щодо розвитку радіаційної токсичності. Натомість лімфоцити мають безсумнівну перевагу в аспекті меншої інвазивності процедури отримання, простіших умов культивування і природної синхронізованості всієї вихідної популяції у стадії G_0 клітинного циклу, що значно полегшує інтерпретацію показників радіаційної відповіді. У літературі можна знайти приклади вимірювання всіх показників клітинної радіочутливості, що будь-коли пропонувалися, – формування колоній, клітинної виживаності, апоптозу, контрольних точок клітинного циклу, аберацій хромосом, мікроядер, γ-H2AX фокусів та інших маркерів пошкодження і репарації ДНК саме на фібробластах шкіри і лімфоцитах крові у хворих із променевими реакціями.

Цікавим аспектом є порівняльна інформативність фібробластів і лімфоцитів як клітинної тест-системи для визначення радіочутливості серед пацієнтів із ранніми чи пізніми променевими ускладненнями. Результати такої оцінки значною мірою залежать від радіобіологічного показника, що вимірювався. В аналітичних оглядах [53, 54], що охоплювали ранні повідомлення з даної тематики, зазначалося, що на той час кореляцію клітинної радіочутливості з ранніми променевими реакціями шкіри чи слизових оболонок було виявлено в одній роботі на лімфоцитах та одній – на фібробластах; в одиничному повідомленні радіочутливість лімфоцитів корелювала з розвитком пізніх ускладнень, натомість майже в усіх дослідженнях значуща кореляція чи хоча б її тренд визначалися між радіочутливістю фібробластів і пізніми ускладненнями, але предиктивна спроможність цих тестів у всіх цих випадках виявилася низькою.

Серед відомих досліджень із використанням цитогенетичного тесту на фібробластах тенденція до вищої індукції хромосомних пошкоджень *ex vivo* у хворих із розвиненими променевими реакціями була встановлена в роботах [55–58], а в інших повідомленнях було зазначено відсутність будь-якої кореляції між

RT worldwide, and the diagnosis of AT or similar inherited diseases by molecular genetic methods has long been no problem. Patients without known genetic defects in the DNA repair system are of much greater interest and a much more complex challenge to clinical radiobiology.

Cellular test systems

For practical reasons, nearly all applied studies of cellular biomarkers of radiosensitivity had been focused mainly on two cell types – peripheral blood lymphocytes (PBL) or skin fibroblasts, because they can be obtained from the patient in sufficient quantities to initiate cell culture and to quantify certain end-points. Apparently, fibroblasts are rather attractive object due to their direct involvement in the development of radiation damage in skin that eliminates the problem of possible inter-tissue heterogeneity in the development of radiation toxicity. Instead, PBL have a clear advantage in terms of low invasiveness of their obraining, easier culturing and natural synchronization of the entire original population in the G_0 stage of the cell cycle that greatly facilitates the interpretation of radiation effects. In the literature one can find the examples of measurements of all cellular radiosensitivity indicators ever proposed – colony formation, cell survival, apoptosis, cell cycle checkpoints, chromosome aberrations, micronuclei, γ-H2AX foci and other markers of DNA repair – in skin fibroblasts and PBL of patients with radiation toxic reactions.

An interesting aspect is the comparative informativeness of fibroblasts and PBL as cellular test systems for determining radiosensitivity in patients with early or late radiation complications. The results of such an assessment largely depend on the radiobiological indicator being measured. Analytical reviews [53, 54] covering early reports on this topic noted that at that time the correlation of cellular radiosensitivity with early radiation reactions in skin or mucosal tissues was found in one work on lymphocytes and one on fibroblasts; in a single report, lymphocyte radiosensitivity correlated with the development of late complications, whereas in almost all studies a significant correlation or at least its trend was determined between fibroblast radiosensitivity and late complications, but the predictive power of these tests in all these cases was low.

Among the known studies using a cytogenetic test on fibroblasts, the tendency to higher induction of chromosomal damage ex vivo in patients with adverse radiation reactions was observed in four studies [55–58], and three other reports noted the absence of any correlation between the degree of radiation complications and the frequency of micronuclei [59–61], and it was also absent in the analysis of residual double-stranded DNA breaks [62]. However, on lymphocytes, the association of cytogenetic and clinical radiosensitivity was found in a larger number of works that will be discussed in more detail in

ступенем променевих ускладнень і частотою мікроядер [59–61]. Так само її не було виявлено при аналізі залишкових двониткових розривів ДНК [62]. Проте на лімфоцитах асоційованість цитогенетичної і клінічної радіочутливості була знайдена у більшій кількості робіт, що буде детальніше розглянуто у нашій наступній оглядовій статті цього циклу. Крім того, лімфоцити (чи лейкоцити) крові вочевидь краще підходять для *ex vivo* вимірювань радіаційно-індукованого апоптозу [17–19]. Проте за тестом на клоногенну виживаність кореляція між клітинною радіочутливістю і променевими реакціями досить часто проявлялася на фібробластах [17, 18, 53, 54] і значно рідше спостерігалася в експериментах на лімфоцитах [63, 64]. Показники репарації ДНК, що базуються на вимірюванні γ-H2AX фокусів, частіше проявляли інформативність як предиктори клінічної радіочутливості в роботах на лімфоцитах, але визначення нуклеошатлінгу pATM із цією метою спрацювало саме на фібробластах [57].

Крім двох вищезазначених типів клітин, тести на радіочутливість *ex vivo* у хворих з променевими ускладненнями виконували на кератиноцитах [60, 65] і лімфобластоїдних лініях [47, 56, 66–70]. В обох випадках усі автори відмічали такі недоліки тест-системи, як потреба в довготривалому культивуванні і висока міжіндивідуальна гетерогенність вимірюваних радіобіологічних показників.

Існує кілька прикладів вимірювання радіаційних біомаркерів у різних типах клітин у межах однієї роботи. У групових дослідженнях із *ex vivo* опроміненням клітин здорових донорів та онкологічних хворих було встановлено той парадоксальний факт, що за тестом на клоногенну виживаність радіочутливість лімфоцитів і фібробластів не корелює між собою на індивідуальному рівні [41, 71–73]. Пізніше цей феномен було підтверджено для інших маркерів радіаційної відповіді у клітинах здорових донорів, наприклад для аберацій хромосом [74], а також у роботах із пошуку потенційних предикторів променевих реакцій.

У дослідженні на 27 хворих оцінка клоногенної виживаності клітин показала відсутність індивідуальних збігів радіочутливості лімфоцитів і фібробластів за параметрами кривих виживаності [75]. У малій за обсягом вибірці – 6 хворих на рак і 5 здорових донорів – не було знайдено кореляції між цитогенетичною радіочутливістю у лімфоцитах і фібробластах [59]. Так само серед семи пар лімфобластоїдних і фібробластних клітинних ліній від одних і тих самих пацієнтів із розвиненими променевими реакціями тільки в одному випадку обидві індивідуальні лінії показали високу радіочутливість за мікроядерним тестом [56]. У групі хворих на рак грудної залози до і після променевої терапії вимірювали *ex vivo* радіочутливість фібробластів і лімфоцитів методом «комет»; кореляція результатів між двома типами клітин у 25 осіб була на рівні r = 0,65, що автори вважали «гарною кореляцією», хоча це значення вочевидь не досягає рівня, що є достатнім для впевненого застосування на практиці [76].

our next review article. In addition, blood lymphocytes (or leukocytes) are clearly better suited for ex vivo measurements of radiation-induced apoptosis [17–19]. On the other hand, in the clonogenic survival tests, the correlation of cellular sensitivity with radiation responses was quite common in fibroblasts [17, 18, 53, 54], and was much less common in experiments on PBL [63, 64]. DNA repair kinetics, based on the measurement of γ-H2AX foci, was more informative as predictors of clinical radiosensitivity in studies using PBL, but the pATM protein nucleoshuttling test worked specifically on fibroblasts [57].

In addition to the above two cell types, ex vivo radiosensitivity tests in patients with radiation adverse effects were performed on keratinocytes [60, 65] or lymphoblastoid cell lines [47, 56, 66–70]. In both cases, the need for long-term culturing and high inter-individual heterogeneity of the measured radiobiological parameters were noted as a disadvantage of the test system.

There are several examples of measuring radiation biomarkers in different cell types within the same study. In group studies with ex vivo irradiation of cells from healthy donors and cancer patients, a surprising finding was made that the clonogenic survival of lymphocytes and fibroblasts does not correlate in the same individual [41, 71–73]. This phenomenon was later confirmed for other markers of radiation response in healthy donor cells, such as chromosome aberrations [74], as well as in studies of potential predictors of radiation adverse effects.

In the study on 27 patients, the assessment of clonogenic cell survival showed the absence of individual matches of radiosensitivity of PBL and fibroblasts for cell survival curve parameters [75]. In a small sample of 6 cancer patients and 5 healthy donors, no correlation was found between cytogenetic radiosensitivity in lymphocytes and fibroblasts [59]. Similarly, among seven pairs of lymphoblastoid and fibroblast cell lines from the same patients with adverse radiation response, there was only one individual, who's both cell lines showed high radiosensitivity by micronuclei assay [56].

In the group of breast cancer patients the radiosensitivity of fibroblasts and lymphocytes was measured ex vivo by "comet" assay before and after RT; the correlation of results between two cell types among 25 individuals was r = 0.65 that the authors considered as a "good correlation", although this value is insufficient for any confident application in practice [76].

In two independent studies the authors evaluated ex vivo radiosensitivity simultaneously in fibroblasts and keratinocytes in representative groups of 35–40 patients [65, 77]. When cells were irradiated at sufficiently high doses – from 2 to 4 Gy – there was a significant correlation between individual yields of radiobiological markers – micronuclei [65] or 53BP1foci [77] in different cell types, that pointed at the significant genetic determination of post-radiation processing of cell genome damage. In the report [77] endothelial cells and basal epidermal cells from the same biopsies were also examined in parallel to fibroblasts and keratinocytes, and the frequency of 53BP1 foci was significantly correlated at the individual level between all four skin cell types. Later, this British

У двох незалежних дослідженнях оцінювали радіочутливість *ex vivo* одночасно у фібробластах і кератиноцитах на репрезентативних вибірках пацієнтів – 35–40 осіб [65, 77]. При опроміненні клітин у достатньо високих дозах – від 2 до 4 Гр – проявлялася значуща кореляція між індивідуальними рівнями радіобіологічних маркерів – мікроядер [65] і фокусів 53BP1 [77] у різних типах клітин, що вказує на істотну генетичну детермінованість пострадіаційного процесингу пошкоджень клітинного генома. При цьому в роботі [77] на додаток до фібробластів і кератиноцитів паралельно досліджували ендотеліальні клітини і базальні епідермальні клітини з тих самих біоптатів, і частота фокусів 53BP1 істотно корелювала на індивідуальному рівні між усіма чотирма типами клітин шкіри. Пізніше ця британська дослідницька група розширила спектр тест-систем, додавши до зазначених клітин шкіри ще й лімфоцити крові [78].

У цьому випадку статистичний зв'язок між клінічними променевими реакціями у пацієнтів та індукованим *ex vivo* рівнем γ-H2AX фокусів визначався при вимірюванні показника саме у лімфоцитах і був відсутнім при використанні фібробластів, кератиноцитів, ендотеліальних чи епідермальних клітин.

Отже, у цілому фібробласти чи інші типи клітин шкіри не показали істотних переваг над лімфоцитами крові як тест-система для оцінки радіочутливості та валідації предикторних маркерів променевої токсичності в нормальних тканинах, у тому числі – реакцій шкіри. Вибір фібробластів для таких досліджень обґрунтовано їх гістологічною адекватністю, а лімфоцитів – меншою травматичністю процедури отримання та більшою зручністю водночас у технічному (лабораторному) і клінічному аспектах. Дискусії щодо вибору кращої клітинної тест-системи точаться з раннього етапу розвитку *ex vivo* тестів [17, 53, 76], а неясність у співвідношенні радіочутливості клітин крові та шкіри (фактично – відсутність індивідуальної збіжності) посилює загальну непевність не тільки методології, а й самої ідеології радіобіологічних предикторів.

Клітинна клоногенна виживаність, здатність до колонієутворення

Згідно з класичною парадигмою клітинної радіобіології кінцевий ефект – загальна клоногенна виживаність та утворення клітинних колоній – є добутком ефектів другого рівня (інтерфазної та мітотичної загибелі), кожен із яких, у свою чергу, є результатом процесингу ушкоджень ДНК. За пересічною логікою, оскільки механізм розвитку променевих реакцій у будь-яких нормальних тканинах у пацієнтів після ПТ обов'язково включає ураження клітин і виснаження регенераційного клітинного пулу, то найкращим індивідуальним предиктором радіаційної токсичності має виступати клоногенна виживаність клітин як інтегральний показник, що об'єднує в собі можливі варіації всіх проміжних ефектів і процесів.

Дослідження в цьому напрямку проводилися з моменту розробки ефективних і відтворюваних методів культивування клітин. Період найвищої активності наукового пошуку в даному напрямку охоплює

research group expanded the range of test systems by adding PBL to these skin cells [78].

In this case, the statistically significant linkage between clinical radiation responses in patients and ex vivo induced levels of γ-H2AX foci was determined on lymphocytes and was absent on fibroblasts, keratinocytes, endothelial or epidermal cells.

Thus, in general, fibroblasts or other skin cell types have not shown significant advantages over PBL as a test system for assessing radiosensitivity and validation of predictor markers of radiation toxicity in normal tissues, including skin reactions. The choice of fibroblasts for such studies is justified by their histological adequacy, whereas PBL have less traumatic procedure of their sampling and better suitability in both technical (bench-method) and clinical aspects. Discussions regarding the best choice among cellular systems have beem going since the early stage of in the development of ex vivo tests [17, 53, 76]. The ambiguity in the relative radiosensitivity of blood and skin cells (in fact, the lack of individual conformity) brings a lot of uncertainty not just to the methodology, but also to the ideology of radiobiological predictors.

Cellular clonogenic survival, colony forming ability

According to the classical paradigm of cellular radiobiology, the final effect – an overall clonogenic survival and cell colony formation – is the product of the intermediate-level effects (interphase and mitotic death), each of which, in turn, is the result of DNA damage processing. By ordinary logic, since the mechanism of development of radiation reactions in any normal tissues in patients after RT necessarily includes cell damage and depletion of the regenerative cell pool, the best individual predictor of radiation toxicity should be clonogenic cell survival as an integral indicator, which include all possible variations of all intermediate effects and processes.

Research in this direction has been conducted since the development of effective and reproducible methods of cell culture. The period of the highest activity of scientific research in this direction covers two decades from the mid-1980s to the mid-2000s. The most commonly used technical methods for quantifying the number of cells in culture are colorimetric test using

двад-цятиріччя з середини 1980 до середини 2000 років. Найуживанішими технічними способами кількісної оцінки чисельності клітин у культурі є колориметричний тест за допомогою 3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифеніл-тетразоліум броміду (МТТ) [79, 80] і селективне за-барвлення загиблих клітин трипановим синім [81]. Клоногенну виживаність оцінюють класичним способом, а саме – шляхом підрахунку колоній у культурі, вирощеній протягом певного часу (зазвичай 14 діб) після її ініціації [82].

У численних експериментах *in vitro* були встановлені особливості пострадіаційної клоногенної виживаності клітин різного походження і доведено зв'язок кількісних параметрів кривих виживаності з різними молекулярними механізмами, переважно – різними компонентами системи репарації ДНК, задіяними в реалізації диференційної радіочутливості [39–41, 43, 45, 47, 51, 83–90]. При цьому з'ясувалося, що на результати таких оцінок істотно впливають технічні умови експерименту – склад культурального середовища, присутність живильних клітин, підготовка опромінених клітин до засіяння культури, методика підрахунку колоній тощо.

Для кількісного вираження клоногенної активності в дослідженнях на клітинах хворих із променевими ушкодженнями найчастіше використовували такі індекси, як D_0 (доза опромінення, при котрій залишаються живими приблизно 37 % клітин), $D_{0,01}$, $D_{0,1}$, $D_{0,5}$, $D_{0,9}$ (дози опромінення, при яких залишаються живими, відповідно, 1 %, 10 %, 50 % і 90 % клітин) та SF (фракція клітин, що вижили після опромінення в певній дозі; *англ.* survival fraction). Для SF найчастіше використовували дозу 2 Гр, тобто індекс позначався як SF2. Зрозуміло, що для обчислення індексів інактивуючої дози – D_0 чи $D_{0,01}$ – експоненційна залежність «доза – ефект» клітинної виживаності має містити щонайменше три експериментальні точки, що значно підвищує обсяг роботи і вартість тесту. У цьому аспекті підхід, що базується на визначенні SF, має значну економічну перевагу. Проте сформувалася думка щодо недостатньої інформативності тестів, що ґрунтуються на дозі 2 Гр *ex vivo*, оскільки вона є недостатньо високою для виявлення відмінностей за виживаністю між радіочутливими і радіорезистентними клітинами [87]. У літературі зустрічаються публікації, у яких SF визначали за інших радіаційних доз, наприклад, 2,4 Гр [61], 3,5 Гр або 6 Гр [87].

На підґрунті результатів кількох незалежних пілотних досліджень на довготривалих культурах опромінених лімфоцитів (часто – лімфобластоїдних ліній) чи фібробластів, вирощених із біопсій шкіри пацієнтів, *ex vivo* тест на клоногенну активність почали вважати чи не найпоказовішим методом індивідуальної предикції променевих реакцій, надаючи йому статусу золотого стандарту [17, 21, 22, 47, 49, 54, 58, 63, 64, 75, 91–94].

Головним методичним недоліком таких досліджень була невелика кількість обстежених осіб та відсутність внутрішньоекспериментального контролю якості, у першу чергу – у вигляді систематичної перевірки відтворюваності результатів. Адже паралельно

3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl) -2,5-diphenyl-tetrazolium bromide (MTT) [79, 80] and selective staining of dead cells with Trypan Blue [81]. Clonogenic survival is assessed in a classic way, namely by counting colonies in a culture grown for a certain period of time (usually 14 days) after its initiation [82].

Numerous in vitro experiments led to identification of the specific features of post-radiation clonogenic survival of cells of different origins and proved the relationship of quantitative parameters of survival curves with different molecular mechanisms, majorly different components of the DNA repair system involved in the implementation of differential radiosensitivity [39–41, 43, 45, 47, 51, 83–90]. It turned out that the results of such evaluations are significantly influenced by the technical conditions of the experiment – the composition of the culture medium, the presence of nutrient cells, preparation of irradiated cells for culture, the method of counting colonies and more.

The parameters, which were the most often used to quantify clonogenic activity in studies on cells of patients with radiation adverse effects, included the radiation dose at which approximately 37 % of cells remain alive (D_0), or radiation doses at which 1 %, 10 %, 50 % and 90 % of cells remain alive (respectively, $D_{0.01}$, $D_{0.1}$, $D_{0.5}$, $D_{0.9}$) and survival fraction (SF) of cells after irradiation at a certain dose. For SF, the dose of 2 Gy was most often used, thus the index was denoted as SF2. Obviously, to calculate the inactivation dose parameter – D_0 or $D_{0.01}$ – the exponential dependence of the "dose – effect" of cell survival must contain at least three experimental points that significantly increases the workload and cost of the assay. In this aspect, the approach based on the SF assessment has a significant economic advantage. However, it has been suggested that tests based on a dose of 2 Gy ex vivo are insufficiently informative, as it is not high enough to detect differences in survival between radiosensitive and radioresistant cells [87]. There are publications in the literature in which SF was determined at other radiation doses, for example, 2.4 Gy [61], 3.5 Gy or 6 Gy [87].

The results of several independent pilot studies on long-term cultures of irradiated lymphocytes (often lymphoblastoid lines) or fibroblasts grown from patients' skin biopsies led to the conclusion that the ex vivo test for clonogenic activity can be considered perhaps the most indicative method of individual predicting of radiation side effects, close to the "gold standard" status [17, 21, 22, 47, 49, 54, 58, 63, 64, 75, 91–94].

The main methodological weakness of such studies was the small number of surveyed persons and the lack of internal experimental quality control, that should be done primarily as the systematic verification of the reproducibility of results. After all, in a number of parallel research the expected direct correlation between the reduced colony forming ability and clinical radiation toxicity was not found, or such linkage was masked by essential interindividual heterogeneity of estimates of radiosensitivity [62, 66, 76, 95–98]. Sometimes the researchers observed even a paradoxically increased clonogenic activity and higher values of SF and $D_{0.01}$ in people with post-radiation complications compared to control patients [61, 99], as well as the lack of increased cellular radiosensitivity in patients with adverse radiation reactions on the background

в інших роботах не було знайдено очікуваної прямої кореляції між зниженою здатністю клітин до колонієутворення і клінічною променевою токсичністю, або такий зв'язок поглинався істотною міжіндивідуальною гетерогенністю оцінок радіочутливості [62, 66, 76, 95–98]. Інколи навіть мали місце парадоксально підвищена клоногенна активність і вищі значення SF та $D_{0,01}$ саме в осіб із постпроменевими ускладненнями, порівняно з контрольними пацієнтами [61, 99], а також відсутність підвищеної клітинної радіочутливості у хворих із розвиненими променевими реакціями на фоні спадкового синдрому з дефектом репаративних систем [100]. У роботі з оцінкою радіочутливості індивідуальних лімфобластоїдних ліній методом граничного розведення криві клітинної виживаності тільки у 2 з 19 хворих з розвиненими променевими реакціями значуще відхилялися від спектра кривих, побудованих на клітинах від хворих без променевих реакцій [70].

Додатковим чинником варіацій у результатах та висновках у цій сфері досліджень були відмінності експериментальної методології, застосованої різними групами вчених. Зокрема, частина робіт включала опромінення *ex vivo* з високою потужністю дози (high dose rate, HDR), частина – з низькою потужністю дози (low dose rate, LDR), частина – обидва режими, причому результати класифікації одних і тих самих індивідів за радіочутливістю зазвичай були різними у варіантах досліду HDR та LDR. Розмаїття методик також включало відмінності за такими елементами, як моментальний або затриманий старт клітинної культури після опромінення, наявність або відсутність позитивного контролю клітин хворих на АТ, а також присутність чи відсутність в експерименті внутрішнього лабораторного контролю з високим ступенем відтворюваності індивідуальних даних, за яким можна було б проводити нормалізацію результатів вимірювання.

Методичні помилки і труднощі в дослідженнях, спрямованих на пошук зв'язку між променевими ускладненнями і клітинною радіочутливістю *ex vivo* за тестом колонієутворення, були проаналізовані в роботі [101]. Критичним фактором виявилося низьке співвідношення між- та внутрішньоіндивідуальною варіабельністю значень показника, тобто розподільчої здатності та відтворюваності тесту. У цьому аспекті дуже показовим є дослідження колонієутворювальної здатності довготермінових культур опромінених лімфоцитів [102]: криві «доза – ефект» клітинної виживаності, збудовані шляхом однократного вимірювання на лімфоцитах 31 донора, сформували спектр, який фактично співпав зі спектром аналогічних кривих, отриманих при 28 послідовних експериментах на лімфоцитах одного й того ж донора, так само близькими в індивідуальній і груповій серіях виявилися значення індексів $D_{0,1}$, $D_{0,5}$ і $D_{0,9}$. Пізніше цей висновок було підтверджено на вибірці, розширеній до 201 особи [103]. Знизити внутрішньоіндивідуальну (міжекспериментальну, міжсерійну) гетерогенність результатів можна шляхом нормалізації даних за допомогою внутрішньолабораторного стандарту клітинної радіочутливості, як це було зроблено в екстенсивному

of hereditary syndrome with a defect of DNA repair [100]. In a recent work the assessment of radiosensitivity of individual lymphoblastoid lines by the limiting dilution assay showed that only in 2 out of 19 patients with adverse radiation reactions, cell survival curves deviated significantly from the spectrum of curves constructed on cells from patients without radiation reactions [70].

An additional factor contributing to variations of the results and conclusions in this area of research was the differences in the experimental methodology used by different groups of scientists. In particular, part of studies included ex vivo irradiation using high dose rates (HDR), part – low dose rates (LDR), some – both modes, and the results of the classification of the same individuals by radiosensitivity usually were different in HDR and LDR series of the same experiment. The heterogeneity of techniques also included differences in such specific details of the experimental design, as immediate or delayed start of cell culture after irradiation, the presence or absence of positive control – cells of AT patients, as well as the presence or absence the internal control with a high degree of reproducibility of individual data, which would make possible a normalization of the measurement data.

Methodological errors and difficulties in studies aimed at the search for a link between radiation side effects and ex vivo cellular radiosensitivity measured by colony forming assay have been analyzed thoroughly in [101]. The critical factor appeared to be the low ratio of inter- to intra-individual variability of the values of the end-point, i. e. the resolution ability and reproducibility of the test. In this aspect, very indicative data were collected in the study of the colony-forming ability of long-term cultures of irradiated lymphocytes [102]: dose-effect curves of cell survival, constructed by a single measurement on the lymphocytes of 31 donors, formed a spectrum that actually overlapped with the spectrum of similar curves obtained in 28 consecutive experiments on lymphocytes of the same donor; and the values of the parameters $D_{0,1}$, $D_{0,5}$ and $D_{0,9}$ were equally close in individual- and group-study series. This conclusion was later confirmed in a cohort expanded to 201 individuals [103]. Apparently, intra-individual (inter-experimental, inter-serial) heterogeneity of results can be reduced by normalizing the data using an intra-laboratory standard of cellular radiosensitivity, as it was done in the extensive study of the colony-forming ability of irradiated lymphocytes in healthy individuals [104].

Fibroblasts typically showed a slightly lower level of intra- and inter-individual variability in clonogenic survival than that in PBL [73], but the divergence of data in replicates was still very large? And that combined with insufficient accuracy and low reproducibility of individual meaning of the endpoint deprived the ex vivo clonogenic survival of fibroblasts of the status of "gold standard" among predictive tests for radiosensitivity [18, 22].

Thus, due to questionable informativeness, high demands for labor intensity and time consumption, the ex vivo tests for clonogenic survival or colony-forming ability have not found truly wide application in clinical practice. This stimulated the search for other, more informative indicators, and the development of easier and faster methods of measuring radiation response at cellular level.

дослідженні здатності до колонієутворення опромінених лімфоцитів здорових осіб [104].

Фібробласти зазвичай демонстрували дещо нижчий рівень співвідношення внутрішньо- та міжіндивідуальної варіабельності щодо клоногенної виживаності, ніж лімфоцити [73], але розкид результатів у повторностях був все ж таки дуже великим, що у поєднанні з незадовільною точністю і занизькою відтворюваністю індивідуальних показників позбавило клоногенну виживаність фібробластів *ex vivo* статусу золотого стандарту серед предиктивних тестів на радіочутливість [18, 22].

Отже, внаслідок сумнівної інформативності, високої працеємкості та значних витрат часу тести *ex vivo* на клоногенну виживаність чи здатність до колонієутворення опромінених клітин у цілому не знайшли реального застосування у клінічній практиці. Це стимулювало пошук інших, інформативніших показників та розробку простіших і більш швидких методів їх вимірювання. Тому в останнє десятиріччя науково-практичні проєкти цього напрямку було зосереджено на альтернативних параметрах радіочутливості.

Апоптоз

Розвиток променевих уражень у тканинах істотно залежить від інтенсивності спустошення популяції клітин внаслідок їх загибелі. Однією з форм клітинної смерті є апоптоз – програмована клітинна загибель, яка відіграє важливу роль: знищення «зайвих» клітин у тканині та рятування тканини від небажаної проліферації мутантних, потенційно злоякісних клонів. Дозозалежне зростання частоти апоптотичних клітин є добре відомим наслідком пошкодження ДНК іонізуючою радіацією, зокрема у лімфоцитах і лімфобластоїдних лініях. У цих типах клітин механізм апоптозу вивчено досить детально, включаючи як процес порушення цілісності і бар'єрності поверхневої клітинної мембрани, так і внутрішньоклітинну машинерію: сенсинг (розпізнання) сигналів, регуляторні каскади та ефекторні молекули [105, 106].

Кількісній вихід апоптозу підлягає оцінці різними методами, що базуються на реєстрації характерних клітинних змін [107, 108]. Цей перелік включає морфологічне розпізнання у цитологічних препаратах світловою чи електронною мікроскопією, аналіз фрагментованої ДНК шляхом електрофорезу, проточною цитометрією або «тунельним» методом (terminal transferase nick-end labeling, TUNEL assay), виявлення активованих каспаз та інших внутрішньоклітинних біохімічних маркерів вестерн-блотингом або імуногістохімічним чи імуноферментним аналізом, визначення деполяризації мітохондріальної мембрани флюоресцентною мікроскопією чи проточною цитометрією. Одним із найуживаніших методів вимірювання апоптозу в лімфоцитах і лімфобластах стала детекція експозиції фосфатидилсерину і фосфатидилетаноламіну на поверхні клітинної мембрани із флуорохромним міченням (метод Annexin V) з одночасною оцінкою проникності мембрани для барвників, що зв'язуються з ДНК (наприклад, пропідій йодид). Такий спосіб, особливо у варіанті проточної цитометрії, є дуже продуктивним, оскільки вможливлює

Therefore, in the last decade, scientific and practical projects in this area have focused on alternative parameters of radiosensitivity.

Apoptosis

The development of radiation lesions in tissues depends essentially on the intensity of devastation of the cell population due to cell death. One particular form of cell death, apoptosis, is a programmed cell death that plays an important role: an elimination of "unnecessary" cells in the tissue and rescuing the tissue from unwanted proliferation of mutant, potentially malignant clones. The dose-dependent increase in the frequency of apoptotic cells is a well-known consequence of DNA damage by ionizing radiation, particularly in PBL and lymphoblastoid lines. In these cell types, the mechanism of apoptosis has been studied in considerable details, including the process of disrupting the integrity and barrier of the surface cell membrane and intracellular machinery: signal sensing, regulatory cascades and effector molecules [105, 106].

The quantitative yield of apoptosis can be measured by various methods based on the registration of these specific cellular changes [107, 108]. The list of methods includes morphological recognition of apoptotic cells in cytological preparations by light or electron microscopy, analysis of fragmented DNA by electrophoresis, flow cytometry or "tunnel" method (terminal transferase nick-end labeling, TUNEL assay), detection of activated caspases and other intracellular biochemical markers by Western blotting, or immunohistochemical techniques, or enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), determination of mitochondrial membrane depolarization by fluorescence microscopy or flow cytometry. One of the most commonly used methods for measuring apoptosis in PBL and lymphoblasts has been the detection of phosphatidylserine and phosphatidylethanolamine exposure on the cell membrane surface with fluorochromic labeling (Annexin V method) and the simultaneous evaluation of membrane permeability for stains, which specifically bind to DNA (e. g., propidium iodide). This method, especially in the version using flow cytometry, is very productive, because it allows quantitative measurement of the apoptotic

кількісне вимірювання апоптотичної фракції (причому окремо раннього і пізнього апоптозу та некрозу) у певній субпопуляції клітин, ідентифікованій за специфічними поверхневими маркерами.

Спроби застосувати оцінку радіаційно-індукованого апоптозу лімфоцитів (radiation-induced lymphocyte apoptosis, RILA) у тестах *ex vivo* для предикції променевої токсичності були досить численними за останні 20 років. Після розробки методу [109, 110] перші ж результати на пацієнтах показали його перспективність [111, 112], а завдяки значній концентрації наукових ресурсів на цьому напрямку методологія RILA-тесту поступово набувала все більшої визначеності.

У сучасному варіанті тест RILA виконують на лімфоцитах CD4+ або CD8+ з опроміненням *ex vivo* в дозі 4–8 Гр; кореляція зі ймовірністю розвитку променевих реакцій є зворотною, тобто чим нижчим є рівень RILA, тим вищою є клінічна радіочутливість. Цей ефект зберігався при розширенні вибірок обстежених пацієнтів і підтверджувався у незалежних лабораторіях на групах хворих із різними локалізаціями пухлин: найчастіше – при раку грудної залози [113–119], але також при раку шийки матки [120], пухлинах голови та шиї [121, 122], раку простати [123, 124] та у змішаних вибірках хворих на рак грудної залози, простати чи легенів [125–128]. Інвертований зв'язок процесів, що регулюють RILA, із розвитком променевих ушкоджень знайшов пряме підтвердження на молекулярному рівні: у хворих на рак простати в лімфоцитах, опромінених *ex vivo*, радіаційно-індуковані зміни експресії генів апоптотичної відповіді були значно виразнішими саме в осіб без проявів променевої токсичності, аніж у пацієнтів із тяжкими пізніми променевими ускладненнями [129].

На сьогодні відомо вісім завершених проспективних мультицентрових досліджень із валідації тесту RILA щодо предикції розвитку променевого фіброзу у хворих на рак грудної залози; їх мета-аналіз подано в огляді [130]. Серед висновків було зокрема показано, що використання субпопуляції лімфоцитів CD8+ дає цьому тесту вищу чутливість і специфічність, порівняно з лімфоцитами CD4+.

На підґрунті цих результатів компанія NovaGray (Monpellier, France) запропонувала на ринку медичних послуг комерційний тест на основі *ex vivo* RILA для предикції променевих реакцій у хворих на рак грудної залози, які підлягають променевому лікуванню (http://www.nova-gray.com/en/home). Компанія заявляє, що їх тест відповідає вимогам Директиви Ради Європи щодо медичних приладів / способів для *in vitro* діагностики (Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices; https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/1998/79/oj). Нині компанія розробляє аналогічні тести для хворих на рак простати і рак легенів.

Водночас низка незалежних дослідницьких груп звітувала про відсутність кореляції між результатами тесту RILA і променевими реакціями, зокрема у хворих на рак грудної залози [131–134]. В одному з досліджень клітинна радіочутливість не була інформативною для передбачення пізніх фіброзів, але виявилася придатною для предикції гострого дерматиту,

fraction (and separately – early or late apoptosis or necrosis) in a certain subpopulation of cells identified by specific surface markers.

During the last 20 years there were numerous attempts to assess radiation-induced lymphocyte apoptosis (RILA) in ex vivo tests to predict radiation toxicity. After the development of the method [109, 110], the first results in patients showed its sufficient prospects [111, 112]. Due to the considerable concentration of scientific resources in this area, the RILA methodology gradually became more defined.

The modern versions of RILA assay are performed on $CD4^+$ or $CD8^+$ lymphocytes irradiated ex vivo to doses 4–8 Gy; the correlation with the probability of the development of radiation adverse effects is inverse, i. e., the lower the level of RILA, the higher the clinical radiosensitivity. This effect was maintained in the expanded cohorts of studied patients and was confirmed in independent laboratories in groups of patients with different localizations of tumors: most often – for breast cancer [113–119], but also for cervical cancer [120], head and neck tumors [121, 122], prostate cancer [123, 124], and in mixed groups of breast, prostate or lung cancer patients [125–128]. The inverse relationship between the processes that regulate RILA and the development of clinical radiation damage has been confirmed at the molecular level: In prostate cancer patients, the lymphocytes irradiated ex vivo showed modulations on the expression of apoptotic response genes, and these changes were significantly more pronounced in individuals without radiation toxicity than in patients with severe late radiation complications [129].

To date, eight prospective multicenter studies on the validation of the RILA assay for the prediction of the occurrence of radiation fibrosis in patients with breast cancer have been completed; their meta-analysis is presented in the review [130] Among the conclusions, in particular it was stated that the use of a subpopulation of $CD8^+$-lymphocytes gives this test a higher sensitivity and specificity compared to $CD4^+$-lymphocytes.

Based on these results, biomedical company NovaGray (Monpellier, France) has proposed a commercial test based on ex vivo RILA for the medical services market to predict radiation reactions in patients with breast cancer undergoing RT (http://www.nova-gray.com/en/home). The company declares that their test meets the requirements of the Council of Europe Directive on medical devices for in vitro diagnostic (Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices; https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/1998/79/oj). The company is currently developing similar tests for patients with prostate cancer and lung cancer.

At the same time, a number of independent research groups have reported no correlation between RILA assay results and radiation responses, particularly in breast cancer patients [131–134]. In one study, cellular radiosensitivity was not suitable for the prediction of late fibrosis, but was found to predict acute dermatitis, albeit in an unusual way: cells were irradiated at a dose of 2 Gy, and apoptosis levels were directly correlated with clinical effects [135]. However, this issue has very heterogeneous opinions coming from different research groups, as previously no differences was reported between head and neck cancer patients

хоча й у «незвичайний» спосіб: клітини опромінювали в дозі 2 Гр, і рівень апоптозу мав пряму кореляцію з клінічними ефектами [135]. Проте з цього питання існують розбіжності в результатах різних груп, оскільки ще раніше повідомлялося про відсутність відмінностей між хворими на пухлини голови та шиї з гострими променевими реакціями різного ступеня за *ex vivo* рівнем RILA при його морфологічній оцінці після опромінення в дозах 2 і 4 Гр [136]. В іншій роботі параметр SF2 для *ex vivo* виживаності лімфоцитів, оцінюваної методом забарвлення трипановим синім через 24 год після опромінення, що явно уособлювало ранній апоптоз, не проявив асоційованості зі ступенем гострих променевих реакцій, хоча на точці часу 4 год після опромінення спостерігалася тенденція до зниження середньої клітинної виживаності (підвищення радіочутливості) зі зростанням променевої токсичності [137]. Не додають ясності з цього питання й результати дослідження *in vivo*: у хворих на рак грудної залози під час променевої терапії спостерігали позитивну кореляцію рівня апоптозу в лімфоцитах зі ступенем ранньої токсичності у нормальних тканинах [138].

Ex vivo тест на апоптоз був неінформативним для предикції променевих ускладнень у роботах, у яких використовували лімфобластоїдні лінії, вирощені з клітин онкохворих із різною клінічною радіочутливістю [69, 139, 140]. Характерно, що в цих дослідженнях було паралельно проведено тест на лімфоцитах крові у варіанті TUNEL assay [139] та Annexin V [69, 140], який так само не дав можливості чітко ідентифікувати радіочутливих осіб.

Також *ex vivo* рівень RILA не показав зв'язку з розвитком тяжких променевих ушкоджень, що виникли внаслідок радіотерапевтичної аварії – помилкового переопромінення хворих на рак простати у шпиталі Епіналь, Франція [141]. У цих умовах автори припускали, що перевищення дози було надто великим, і викликані ним ураження виходили за межі ймовірного «робочого діапазону» працездатності будь-яких біологічних предикторів променевої токсичності, у тому числі клітинних маркерів індивідуальної радіочутливості.

Слід зазначити, що механізми зв'язку RILA із променевими реакціями та ускладненнями поки що остаточно не визначені, і результати тестів залишаються без чіткого наукового обґрунтування. Ситуація ускладнюється тим, що радіочутливість за цим показником при опроміненні клітин у різних дозах може виказувати як пряму, так і зворотну кореляцію з клінічними ефектами. До того ж цей тест не підтвердився *in vivo* і не спрацював у цільовій критичній групі – у хворих із помилковим переопроміненням. Цілком ймовірно, що радіаційно-індукований апоптоз у лімфоцитах має фізіологічне відношення тільки до певних типів тканинних реакцій і покриває тільки певний діапазон клінічної радіочутливості [17]. Отже, попри активні намагання впровадити RILA-тест у практику радіаційної онкології, у тому числі на комерційній основі, його слід сприймати з обережністю і не вважати «золотим стандартом», оскільки стадія валідаційних досліджень на світовому рівні в його випадку ще не закінчилася, і багато важливих методичних аспектів цього тесту все ще потребують удосконалення.

with varying degrees of acute radiation reactions regarding their ex vivo level of RILA in its morphological evaluation after irradiation to doses of 2 and 4 Gy [134]. In another study the SF2 parameter for ex vivo survival of lymphocytes, assessed by trypan blue staining 24 h after irradiation that clearly represented early apoptosis, did not show an association with the degree of acute radiation reactions, although at the time point 4 h post-irradiation, there was a tendency to decreased cell survival (increased radiosensitivity) with increasing radiation toxicity [137]. The results of the in vivo study also do not clarify this issue: In breast cancer patients during RT the researchers found a positive correlation of the apoptosis level with the severity of early adverse effects in normal tissues [138].

The ex vivo apoptosis assay was uninformative for the prediction of radiation responses in studies using lymphoblastoid lines grown from cells of cancer patients, who had different clinical radiosensitivity [69, 139, 140]. Interestingly, in these studies also TUNEL assay [139] and Annexin V assay [69, 140] were performed on PBL, but again did not allow a clear identification of the radiosensitive individuals.

Also, the ex vivo level of RILA has not demonstrated an association with the development of severe radiation damage resulting from a RT accident – mistaken overexposure of prostate cancer patients at Epinal Hospital, France [141]. In such conditions, the authors assumed that the excessive overdose was too high, and the damage they caused went beyond the probable "operational range" of performance of any biological predictors of radiation toxicity, including cellular markers of individual radiosensitivity.

It should be noted that the mechanisms of RILA's association with radiation reactions and complications have not yet been definitively determined, and the results of this assay still remain without a clear scientific basis. The situation is complicated by the fact that the radiosensitivity assessed by this end-point may show a direct or inverse correlation with clinical effects when cells are ex vivo irradiated to different doses. In addition, this assay did not work in the largest target critical group – in patients with proven excessive overexposure. Therefore, despite active efforts to implement the RILA test in the practice of radiation oncology, including that on a commercial basis, it should be taken with caution and not considered as a "gold standard", as the validation stage for this assay is still not completed yet, and many important methodological aspects of this test still need to be improved.

Контрольні точки клітинного циклу

Одним із елементів у пусковому механізмі програми апоптозу є зміни в роботі контрольних точок клітинного циклу. Радіаційно-індукована зупинка клітинного циклу на межі G_1/S або G_2/M забезпечує клітині час для відновлення пошкодженої ДНК перед входом у наступну фазу циклу. Якщо пошкоджень ДНК забагато і їх неможливо повноцінно відновити, у клітині включається програма апоптозу. Вимірювання затримки клітинного циклу можна здійснювати за допомогою проточної цитометрії або цитометрії на препаратах з культури мітогенстимульованих лімфоцитів крові за співвідношенням фракцій клітин у фазах S та G_2 на певних точках часу після опромінення. У літературі існують повідомлення про спроби застосувати цей показник у лімфоцитах крові онкохворих як біомаркер клінічної відповіді пухлини на радіотерапію [142] і сприйнятливості (схильності) до пухлинних захворювань [143–145]. Значущість цього тесту для індивідуального прогнозування в радіаційній онкології була обмеженою через значну гетерогенність даних та істотне перекриття результатів вимірювань між порівнюваними групами пацієнтів [142]. Натомість цей вид досліджень виявився цілком інформативним предиктором у галузі онкоепідеміології, зокрема для ідентифікації людських субпопуляцій із підвищеними ризиком розвитку ракових захворювань [143–145].

Повідомлення про оцінку затримки клітинного циклу *ex vivo* як показника індивідуальної радіочутливості з метою встановлення її зв'язку з променевими ускладненнями є нечисленними. Так, за співвідношенням стимульованих Т-лімфоцитів у фазах S і G_2 клітинного циклу не було виявлено відмінностей між хворими на рак грудної залози з ускладненнями у легенях після променевої терапії та відповідними контрольними пацієнтами без ускладнень [146]. В іншій роботі аналізували затримку G_2/M після опромінення *in vitro* у дозах 2 і 5 Гр у низці лімфобластоїдних клітинних ліній і довготривалих культурах лімфоцитів, серед яких були ті, що представляли клітини онкохворих із підвищеною клінічною радіочутливістю [147]. У цьому дослідженні клітини пересічних онкохворих і клітини здорових донорів не відрізнялися за вимірюваним показником, а в культурах лімфоцитів клінічно радіочутливих хворих спостерігали істотно знижену частку клітин у G_2/M після опромінення. На думку авторів, аналіз G_2/M може стати в нагоді для предикції радіочутливості, але не тотально серед усіх пацієнтів променевої терапії, а як додатковий тест, придатний для верифікації певної підгрупи радіочутливих осіб.

У нещодавній роботі [122] наведено дані порівняння груп хворих на Меркелівську карциному за розподілом клітин за фазами циклу у культивованих мітогенстимульованих лімфоцитах, опромінених *ex vivo* у дозах 2 і 10 Гр. Нижчий рівень RILA у пацієнтів з інтенсивними проявами променевої токсичності визначався водночас із певним підвищенням затримки G_2/M у їхніх клітинах, порівняно з контрольними хворими без значних променевих ускладнень. Причому цю тенденцію до збільшеної фракції клітин, затриманих у фазі G_2/M, у хворих із вищою клінічною

Cell cycle checkpoints

One of the important elements in the mechanism triggering the apoptosis program is changes in the control points of the cell cycle. Radiation-induced cell cycle arrest at the G_1/S or G_2/M boundary provides the cell with time to repair damaged DNA before entering the next phase of the cycle. If there is too much DNA damage which cannot be fully repaired, the cell activates an apoptosis program. Measurements of cell cycle delay can be performed by flow cytometry or cytometry on preparations from culture of mitogen-stimulated PBL by the ratio of cell fractions in phases S and G2 at certain time points after irradiation. There have been reports in the literature of attempts to use this indicator in PBL of cancer patients as a biomarker of the tumor clinical response to RT [142] or susceptibility to cancers [143–145]. The significance of this test for individual prognosis in radiation oncology was limited due to the large heterogeneity of the data and the essential overlap of measurement results between the compared groups of patients [142]. Instead, this type of research has proved to be a very informative predictor in the area of cancer epidemiology, in particular for the identification of human subpopulations with an increased risk of cancer [143–145].

There have been few reports on the linking ex vivo cell cycle delay as an indicator of individual radiosensitivity to RT complications. Thus, the ratio of stimulated T lymphocytes in the S and G_2 phases of the cell cycle showed no differences between patients with breast cancer with complications in lungs after RT and the corresponding control patients without complications [146]. Another study analyzed G_2/M delay after in vitro irradiation to 2 and 5 Gy in a number of lymphoblastoid cell lines and long-term lymphocyte cultures, including those representing cells of cancer patients with increased clinical radiosensitivity [147]. In this study, cells from 'usual' cancer patients and healthy donors did not differ in the measured value, while irradiated PBL cultures of clinically radiosensitive patients contained a significantly reduced proportion of cells in G_2/M. In authors' opinion, G_2/M assay may be useful for the prediction of radiosensitivity, but not totally among all RT patients, but as a supplementary test suitable for a specific subgroup of radiosensitive individuals.

Thus, today there is a gross uncertainty regarding the relationship between the ex vivo induced cell cycle delay in G_2/M and clinical radiation response in patients, as positive association, no correlation and inverted dependence have been reported. The authors [147] emphasized that other factors may have contributed to the G_2/M delay variations, such as the G_1/S delay, which obviously distorts the assessment of cellular radiosensitivity by this method. Considering this, an approach based on the analysis of cycle delay in the G_1 phase could be quite useful addition in such a research. G_1 arrest is one of the leading causes of radiation-induced death of mitotically inactive resting cells, in particular after irradiation to doses above 4 Gy. An indicative marker of this process is the expression of cyclin-dependent kinase CDKN1A/p21. In vitro studies have shown an association between p21 production and post-radiation clonogenic cell survival [148]. Also, in a study on twins a significant effect of hereditary

радіочутливістю спостерігали навіть при аналізі неопромінених зразків.

Отже, сьогодні існує абсолютна невизначеність характеру зв'язку між таким радіобіологічним параметром, як індукована *ex vivo* радіаційна затримка клітинного циклу G_2/M, і клінічними променевими реакціями, оскільки сповіщалося про відсутність кореляції, позитивну асоційованість та інвертовану залежність.

Автори [147] наголошували, що до варіацій затримки G_2/M вочевидь могли робити внесок інші фактори, наприклад, затримка на точці G_1/S, що викривляє оцінку клітинної радіочутливості у цей спосіб. З огляду на це, досить корисним додатком у таких дослідженнях був би аналіз затримки циклу у фазі G_1. Цей ефект є однією з провідних причин радіаційно-індукованої загибелі мітотично неактивних клітин спокою, зокрема при опроміненні в дозах понад 4 Гр. Показовим маркером цього процесу є експресія циклінзалежної кінази CDKN1A/p21. У дослідженнях *in vitro* було доведено наявність зв'язку між продукуванням p21 і пострадіаційною клоногенною виживаністю клітин [148]. До того ж, у дослідженні на близнюках було встановлено значний вплив спадкового фактора в пострадіаційній експресії CDKN1A/p21 [149], що підкреслює потенційну придатність цього показника для індивідуалізованої предикції радіочутливості. У роботі на лімфоцитах крові хворих на рак грудної залози було встановлено, що пострадіаційна експресія гена CDKN1A/p21 була в середньому істотно знижена у 11 клінічно радіочутливих пацієнтів порівняно з 11 хворими без променевих реакцій [150].

Перекривання інтервалів індивідуальних значень у порівнюваних групах було невеликим, і за критерієм радіаційно-індукованого зростання експресії гена CDKN1A/p21 в 7 разів як граничного значення правильна ідентифікація підвищеної клінічної радіочутливості спрацювала у 10 з 11 таких пацієнтів у цьому дослідженні. Детальний аналіз цієї роботи було подано у попередньому огляді серед інших статей про використання транскриптомних маркерів [12].

Всупереч високоймовірній перспективності та клінічній цінності циклінзалежної кінази CDKN1A/p21 як маркера радіочутливості, у досяжній літературі не знайдено повідомлень про порівняльні валідаційні дослідження з прямим вимірюванням саме продукту означеного гена після опромінення *ex vivo* у клітинах хворих із різним ступенем променевої токсичності.

ВИСНОВКИ

Таким чином, проведений аналіз літератури за питанням клітинних тестів *ex vivo* для предикції клінічної променевої токсичності показав, що, незважаючи на комплексність і багатокомпонентність патогенезу променевих ускладнень, існують вагомі докази наявності кореляції на індивідуальному рівні між кількісними параметрами клоногенної виживаності чи здатності до колонієутворення або апоптотичної загибелі нормальних клітин і виникненням ускладнень від променевої терапії. Найчастіше такий зв'язок спостерігали в роботах з оцінкою клоногенної виживаності фібробластів та апоптозу в лімфоцитах, причому в обох випадках – стосовно пізніх променевих

factors in the post-radiation expression of CDKN1A/p21 was observed [149]. In the lymphocytes of breast cancer patients, it was found that post-radiation expression of the CDKN1A/p21 gene was on average significantly reduced in 11 clinically radiosensitive patients compared to 11 patients without radiation reactions [150]. The overlap of the intervals of individual values in the compared groups was small, and by the cut-off value of 7-fold radiation-induced increase in CDKN1A/p21 gene expression, the correct identification of increased clinical radiosensitivity was made for 10 out of 11 such patients in this study. A detailed analysis of this work was presented in the previous part of our review together with other publications on the use of transcriptome markers [12]. Despite a highly probable applicability of cyclin-dependent kinase CDKN1A/p21 as a radiosensitivity marker for clinical purposes, no comparative validating studies have been reported in the available literature with direct measurement of the product of this particular gene after ex vivo irradiation in cells of patients with different grades of radiation toxicity.

CONCLUSIONS

Thus, the analysis of the literature on ex vivo cell-based assays to predict clinical radiation toxicity showed that despite the complexity and multicomponent pathogenesis of radiation-induced complications, there is a tendency for a probable individual correlation between quantitative parameters of clonogenic survival / colony forming ability or apoptotic death of normal cells and RT-caused complications. Most often, such a relationship was observed in studies assessing clonogenic survival of fibroblasts and apoptosis in lymphocytes, and in both cases – in regard to the late radiation damage. However, the accuracy and reproducibility of such tests cannot be considered adequate for daily clinical practice. Both

ускладнень. Проте точність і відтворюваність таких тестів поки що не можна визнати адекватною для щоденної клінічної практики. Як для мітотичної, так і для інтерфазної загибелі клітин *ex vivo* характерна значна гетерогенність результатів вимірювань, а перший вид тестів до того ж характеризується довгою тривалістю і високими технічними трудозатратами.

Дослідження, що ґрунтуються на оцінці тільки однієї форми клітинної загибелі в одному типі клітин, не є достатньо надійними, ймовірно, внаслідок того, що різні шляхи загибелі клітин роблять якісно різний внесок (і з різною залежністю від радіаційної дози) у кінцеву відповідь тканини чи органа на опромінення. Існує обґрунтована думка, що тести на клітинну загибель чи клоногенну виживаність можуть покривати тільки певні категорії проявів і тільки певний діапазон ступенів клінічної радіочутливості. Вочевидь, існує необхідність подальших досліджень, спрямованих на розкриття механізмів, що визначають дійсну роль змін клітинного циклу, апоптозу і здатності до колонієутворення клітин у пацієнтів із надмірними променевими реакціями, а також на з'ясування ролі чинників віку, статі, локалізації пухлин і особливостей протипухлинного лікування для кращого і точнішого окреслення умов впевненого застосування таких тестів.

Внесок генетичних факторів є очевидним з боку машинерії репарації розривів ДНК: синдроми зі спадковими дефектами цієї системи є систематично радіочутливими як за клітинними тестами, так і за клінічними наслідками терапевтичного опромінення. Проте зворотна теза є хибною, оскільки далеко не всі випадки підвищеної клінічної радіочутливості пов'язані з порушеннями репарації ДНК. Тому в сучасній клінічній радіобіології залишається актуальним пошук працездатних тестів для предикції підвищеної радіочутливості саме «проміжного рівня» – категорії, що міститься між відсутністю променевих реакцій у 80 % пацієнтів та їх екстремальним розвитком у 1,5–2 %, які є носіями ATM і подібних мутацій.

mitotic and interphase cell death ex vivo is characterized by significant heterogeneity of measurement results, and the former assay type also suffers from long duration and high labor intensity required for the test.

Studies based on the evaluation of only one form of cell death in one cell type are not reliable enough, probably due to the fact that different pathways of cell death make different contributions (and with different dependence on radiation dose) to the final tissue or organ response to irradiation. There is a reasonable opinion that cell death- or clonogenic survival-based assays are able to cover not all, but only certain types of adverse effects and only a certain range of degrees of clinical radiosensitivity. Obviously, there is a need for further research to reveal the mechanisms, which determine the true role of cell cycle changes, apoptosis and colony forming ability in patients with excessive radiation response in normal tissues; as well, the role of age, sex, tumor location and details of antitumor treatment must be elucidated for better, more accurate delineation of the conditions for the confident use of such assays.

The contribution of genetic factors is evident from the side of the DNA repair machinery: syndromes with hereditary defects of this system are systematically radiosensitive both by cellular tests and by the clinical consequences of therapeutic irradiation. However, the opposite thesis is incorrect, because not all cases of increased clinical radiosensitivity are associated with disorders of DNA repair. Therefore, in modern clinical radiobiology it remains relevant to find workable functional tests to predict the increased radiosensitivity of the "intermediate level" – a category fallen in between the absence of radiation reactions (as in 80 % of patients) and their extreme development in those 1.5–2 %, who are carriers of ATM or similar mutations.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Foray N., Colin C., Bourguignon M. 100 years of individual radiosensitivity: How we have forgotten the evidence. *Radiology.* 2012. Vol. 264(3). P. 627–631.
2. Foray N., Bourguignon M., Hamada N. Individual response to ionizing radiation. *Mutat. Res.* 2016. Vol. 770(Pt B). P. 369–386. DOI: https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.09.001
3. Habash M., Bohorquez L. C., Kyriakou E., Kron T., Martin O. A., Blyth B. J. Clinical and functional assays of radiosensitivity and radiation-induced second cancer. *Cancers (Basel)*. 2017. Vol. 9(11). pii: E147. DOI: https://doi.org/ 10.3390/cancers9110147
4. Domina E. A., Philchenkov A., Dubrovska A. Individual Response to Ionizing Radiation and Personalized Radiotherapy. *Crit. Rev. Oncog*. 2018. Vol. 23(1–2). P. 69–92. DOI: https://doi.org/ 10.1615/CritRevOncog.2018026308
5. Burnet N. G., Barnett G. C., Summersgill H. R., Dunning A. M., West C. M. L. RAPPER — A success

REFERENCES

1. Foray N, Colin C, Bourguignon M. 100 years of individual radiosensitivity: How we have forgotten the evidence. *Radiology.* 2012;264(3):627–31. (In English).
2. Foray N, Bourguignon M, Hamada N. Individual response to ionizing radiation. *Mutat. Res.* 2016;770(Pt B):369–86. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.09.001
3. Habash M, Bohorquez LC, Kyriakou E, Kron T, Martin OA, Blyth BJ. Clinical and functional assays of radiosensitivity and radiation-induced second cancer. *Cancers (Basel)*. 2017;9(11):E147. (In English). DOI: https://doi.org/ 10.3390/cancers9110147
4. Domina EA, Philchenkov A, Dubrovska A. Individual Response to Ionizing Radiation and Personalized Radiotherapy. *Crit. Rev. Oncog*. 2018;23(1–2):69–92. (In English). DOI: https://doi.org/ 10.1615/CritRevOncog.2018026308
5. Burnet NG, Barnett GC, Summersgill HR, Dunning AM, West CML. RAPPER — A success story

story for collaborative translational radiotherapy research. *Clinical Oncology*. 2019. Vol. 31. P. 416–419.
6. Bergom C., West C. M., Higginson D. S., Abazeed M. E., Arun B., Bentzen S. M. et al. The Implications of Genetic Testing on Radiation Therapy Decisions: A Guide for Radiation Oncologists. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2019. Vol. 105(4). P. 698–712. DOI: https://doi.org/ 10.1016/j.ijrobp.2019.07.026
7. Vinnikov V., Belyakov O. Clinical applications of biomarker of radiation exposure: limitations and possible solutions through coordinated research. *Radiation Protection Dosimetry*. 2019. Vol. 186(1). P. 3–8. DOI: https://doi.org/ 10.1093/rpd/ncz038
8. Vinnikov V., Belyakov O. Radiation exposure biomarkers in the practice of medical radiology: Cooperative research and the role of the International Atomic Energy Agency (IAEA) Biodosimetry/Radiobiology Laboratory. *Health Physics.* 2020. Vol. 119, № 1. P. 83–94. DOI: https://doi.org/ 10.1097/HP.0000000000001266
9. Gomolka M., Blyth B., Bourguignon M., Badie C., Schmitz A., Talbot C., Hoeschen C., Salomaa S. Potential screening assays for individual radiation sensitivity and susceptibility and their current validation state. *Int. J. Radiat. Biol*. 2020. Vol. 96 № 3. P. 280–296. DOI: https://doi.org/ 10.1080/09553002.2019.1642544
10. Seibold P., Auvinen A., Averbeck D., Bourguignon M., Hartikainen J. M. et al. Clinical and epidemiological observations on individual radiation sensitivity and susceptibility. *Int. J. Radiat. Biol*. 2020. Vol. 96 (3). P. 324–339. DOI: https://doi.org/ 10.1080/09553002.2019.1665209
11. Meehan J., Gray M., Martínez-Pérez C., Kay C., Pang L. Y. et al. Precision Medicine and the Role of Biomarkers of Radiotherapy Response in Breast Cancer. *Front. Oncol*. 2020. Vol. 24(10). 628 p. DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00628
12. Вінніков В. А. Молекулярно-генетичні предиктори індивідуальної радіочутливості в радіаційній онкології. *Укр. радіол. журн*. 2019. Т. XXVII, вип. 4. С. 256–268.
13. Andreassen C. N. The future has begun in radiogenomics! *Radiother Oncol.* 2014. Vol. 111(2). P. 165–167. DOI: https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.04.006
14. Andreassen C. N., Schack L. M. H., Laursen L. V., Alsner J. Radiogenomics – current status, challenges and future directions. *Cancer Letters*. 2016. Vol. 382(1). P. 127–136.
15. Sørensen B. S., Andreassen C. N., Alsner J. Molecular biomarkers in radiation oncology. *In: F. Wenz (Ed.), Radiation Oncology: Springer Nature Switzerland AG.* 2019. 18 p. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-52619-5_103-1
16. Fernet M., Hall J. Predictive markers for normal tissue reactions: fantasy or reality? *Cancer Radiother*. 2008. Vol. 12(6–7). P. 614–618. DOI: https://doi.org/ 10.1016/j.canrad.2008.07.013
17. Massart C., Joubert A., Granzotto A., Viau M., Seghier F., Balosso J., Foray N. Prediction of the human radiosensitivity: What is the most relevant endpoint?

for collaborative translational radiotherapy research. *Clinical Oncology*. 2019;31:416–9. (In English).
6. Bergom C, West CM, Higginson DS, Abazeed ME, Arun B, Bentzen SM. et al. The Implications of Genetic Testing on Radiation Therapy Decisions: A Guide for Radiation Oncologists. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2019;105(4):698–712. (In English). DOI: https://doi.org/ 10.1016/j.ijrobp.2019.07.026
7. Vinnikov V, Belyakov O. Clinical applications of biomarker of radiation exposure: limitations and possible solutions through coordinated research. *Radiation Protection Dosimetry*. 2019;186(1):3–8. (In English). DOI: https://doi.org/ 10.1093/rpd/ncz038
8. Vinnikov V, Belyakov O. Radiation exposure biomarkers in the practice of medical radiology: Cooperative research and the role of the International Atomic Energy Agency (IAEA) Biodosimetry/Radiobiology Laboratory. *Health Physics.* 2020;119(1):83–94. (In English). DOI: https://doi.org/ 10.1097/HP.0000000000001266
9. Gomolka M, Blyth B, Bourguignon M, Badie C, Schmitz A, Talbot C, Hoeschen C, Salomaa S. Potential screening assays for individual radiation sensitivity and susceptibility and their current validation state. *Int. J. Radiat. Biol*. 2020;96(3):280–96. (In English). DOI: https://doi.org/ 10.1080/09553002.2019.1642544
10. Seibold P, Auvinen A, Averbeck D, Bourguignon M, Hartikainen JM et al. Clinical and epidemiological observations on individual radiation sensitivity and susceptibility. *Int. J. Radiat. Biol*. 2020;96(3):324–39. (In English). DOI: https://doi.org/ 10.1080/09553002.2019.1665209
11. Meehan J, Gray M, Martínez-Pérez C, Kay C, Pang LY et al. Precision Medicine and the Role of Biomarkers of Radiotherapy Response in Breast Cancer. *Front. Oncol*. 2020;24(10):628. (In English). DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00628
12. Vinnikov VA Molecular genetic predictors of individual radiosensitivity in radiation oncology. *Ukr. Radiol. Journal*. 2019;XXVII(4):256–68. (In Ukrainian).
13. Andreassen CN. The future has begun in radiogenomics! *Radiother Oncol.* 2014;111(2):165–7. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.04.006
14. Andreassen CN, Schack LMH, Laursen LV, Alsner J. Radiogenomics – current status, challenges and future directions. *Cancer Letters*. 2016;382(1):127–36. (In English).
15. Sørensen BS, Andreassen CN, Alsner J. Molecular biomarkers in radiation oncology. *In: F. Wenz (Ed.), Radiation Oncology: Springer Nature Switzerland AG.* 2019;18. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-52619-5_103-1
16. Fernet M, Hall J. Predictive markers for normal tissue reactions: fantasy or reality? *Cancer Radiother*. 2008;12(6–7):614–8. (In English). DOI: https://doi.org/ 10.1016/j.canrad.2008.07.013
17. Massart C, Joubert A, Granzotto A, Viau M, Seghier F, Balosso J, Foray N. Prediction of the human radiosensitivity: What is the most relevant endpoint? Gene expressions, mutations or functions? Chapter XI. In: Kocsis A., Molna H. (Eds.), Genotoxicity:

Gene expressions, mutations or functions? Chapter XI. In: Kocsis A., Molna H. (Eds.), Genotoxicity: *Evaluation, Testing and Prediction.* Nova Science Publishers, Inc. 2009. P. 275–291. ISBN: 978-1-60741-714-9

18. Lacombe J., Riou O., Solassol J., Mangé A., Bourgier C. et al. Intrinsic radiosensitivity: predictive assays that will change daily practice. *Cancer Radiother.* 2013. Vol. 17(5–6). P. 337–343. DOI: https://doi.org/10.1016/j.canrad.2013.07.137
19. Ferlazzo M. L., Bourguignon M., Foray N. Functional assays for individual radiosensitivity: A critical review. *Semin. Radiat. Oncol*. 2017. Vol. 27(4). P. 310–315.
20. Granzotto A., Joubert A., Viau M., Devic C., Maalouf M. et al. Individual response to ionising radiation: What predictive assay(s) to choose? *C. R. Biol.* 2011. Vol. 334(2). P. 140–157. DOI: https://doi.org/10.1016/j.crvi.2010.12.018
21. Burnet N. G., Nyman J., Turesson I., Wurm R., Yarnold J. R., Peacock J. H. The relationship between cellular radiation sensitivity and tissue response may provide the basis for individualising radiotherapy schedules. *Radiother. Oncol*. 1994. Vol. 33(3). P. 228–238.
22. Peters L. J. Radiation therapy tolerance limits. For one or for all? *Janeway Lecture. Cancer.* 1996. Vol. 77(11). P. 2379–2385.
23. Tucker S. L., Geara F. B., Peters L. J., Brock W. A. How much could the radiotherapy dose be altered for individual patients based on a predictive assay of normal-tissue radiosensitivity? *Radiother. Oncol*. 1996. Vol. 38(2). P. 103–113.
24. Bentzen S. M. Potential clinical impact of normal-tissue intrinsic radiosensitivity testing. *Radiother. Oncol.* 1997. Vol. 43(2). P. 121–131.
25. Burnet N. G., Johansen J., Turesson I., Nyman J., Peacock J. H. Describing patients' normal tissue reactions: concerning the possibility of individualising radiotherapy dose prescriptions based on potential predictive assays of normal tissue radiosensitivity. Steering Committee of the BioMed2 European Union Concerted Action Programme on the Development of Predictive Tests of Normal Tissue Response to Radiation Therapy. *Int. J. Cancer.* 1998. Vol. 79(6). P. 606–613.
26. Mackay R. I., Hendry J. H. The modelled benefits of individualizing radiotherapy patients' dose using cellular radiosensitivity assays with inherent variability. *Radiother Oncol.* 1999. Vol. 50(1). P. 67–75.
27. Sanchez-Nieto B., Nahum A. E., Dearnaley D. P. Individualization of dose prescription based on normal-tissue dose-volume and radiosensitivity data. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2001. Vol. 49(2). P. 487–499.
28. Mothersill C., Seymour C. B. Targeted radiotherapy: is the "Holy Grail" in sight? *J. Nucl. Med*. 2006. Vol. 47(6). P. 899–900.
29. Torres-Roca J. F., Stevens C. W. Predicting response to clinical radiotherapy: past, present, and future directions. *Cancer. Control*. 2008. Vol. 15(2). P. 151–156.

Evaluation, Testing and Prediction. *Nova Science Publishers, Inc*. 2009;275–91. (In English). ISBN: 978-1-60741-714-9

18. Lacombe J, Riou O, Solassol J, Mangé A, Bourgier C et al. Intrinsic radiosensitivity: predictive assays that will change daily practice. *Cancer Radiother.* 2013;17(5–6):337–43. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.canrad.2013.07.137
19. Ferlazzo ML, Bourguignon M, Foray N. Functional assays for individual radiosensitivity: A critical review. *Semin. Radiat. Oncol*. 2017;27(4):310–5. (In English).
20. Granzotto A, Joubert A, Viau M, Devic C, Maalouf M et al. Individual response to ionising radiation: What predictive assay(s) to choose? *C.R. Biol.* 2011;334(2):140–57. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.crvi.2010.12.018
21. Burnet NG, Nyman J, Turesson I, Wurm R, Yarnold JR, Peacock JH. The relationship between cellular radiation sensitivity and tissue response may provide the basis for individualising radiotherapy schedules. *Radiother. Oncol*. 1994; 33(3):228–38. (In English).
22. Peters LJ. Radiation therapy tolerance limits. For one or for all? *Janeway Lecture. Cancer.* 1996;77(11):2379–85. (In English).
23. Tucker SL, Geara FB, Peters LJ, Brock WA. How much could the radiotherapy dose be altered for individual patients based on a predictive assay of normal-tissue radiosensitivity? *Radiother. Oncol*. 1996;38(2):103–13. (In English).
24. Bentzen SM. Potential clinical impact of normal-tissue intrinsic radiosensitivity testing. *Radiother. Oncol.* 1997;43(2):121–31. (In English).
25. Burnet NG, Johansen J, Turesson I, Nyman J, Peacock JH. Describing patients' normal tissue reactions: concerning the possibility of individualising radiotherapy dose prescriptions based on potential predictive assays of normal tissue radiosensitivity. Steering Committee of the BioMed2 European Union Concerted Action Programme on the Development of Predictive Tests of Normal Tissue Response to Radiation Therapy. *Int. J. Cancer.* 1998;79(6):606–13. (In English).
26. Mackay RI, Hendry JH. The modelled benefits of individualizing radiotherapy patients' dose using cellular radiosensitivity assays with inherent variability. *Radiother Oncol.* 1999;50(1):67–75. (In English).
27. Sanchez-Nieto B, Nahum AE, Dearnaley DP. Individualization of dose prescription based on normal-tissue dose-volume and radiosensitivity data. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2001;49(2):487–99. (In English).
28. Mothersill C, Seymour CB. Targeted radiotherapy: is the "Holy Grail" in sight? *J. Nucl. Med*. 2006;47(6):899–900. (In English).
29. Torres-Roca JF, Stevens CW. Predicting response to clinical radiotherapy: past, present, and future directions. *Cancer. Control*. 2008;15(2):151–6. (In English).
30. Chua ML, Rothkamm K. Biomarkers of radiation exposure: can they predict normal tissue radiosensitivity? *Clin. Oncol.* 2013;25(10):610–6. (In English).
31. Azria D, Brengues M, Gourgou S, Bourgier C. Personalizing Breast Cancer Irradiation Using Biology:

30. Chua M. L., Rothkamm K. Biomarkers of radiation exposure: can they predict normal tissue radiosensitivity? *Clin. Oncol.* 2013. Vol. 25(10). P. 610–616.
31. Azria D., Brengues M., Gourgou S., Bourgier C. Personalizing Breast Cancer Irradiation Using Biology: From Bench to the Accelerator. *Front. Oncol.* 2018. Vol. 8. 83 p. DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00083
32. Jeggo P., Lavin M. F. Cellular radiosensitivity: how much better do we understand it? *Int. J. Radiat Biol.* 2009. Vol. 85(12). P. 1061–1081. DOI: https://doi.org/10.3109/09553000903261263
33. Rosen E. M., Fan S., Goldberg I. D., Rockwell S. Biological basis of radiation sensitivity. Part 2: Cellular and molecular determinants of radiosensitivity. *Oncology (Williston Park).* 2000. Vol. 14(5). P. 741–757.
34. Benotmane M. A. Molecular aspects of individual radiosensitivity. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2004. Vol. 18(3–4). P. 357–362.
35. Bourguignon M. H., Gisone P. A., Perez M. R., Michelin S., Dubner D., Giorgio M. D., Carosella E. D. Genetic and epigenetic features in radiation sensitivity. Part II: implications for clinical practice and radiation protection. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2005. Vol. 32(3). P. 351–368.
36. Sakata K., Someya M., Matsumoto Y., Hareyama M. Ability to repair DNA double-strand breaks related to cancer susceptibility and radiosensitivity. *Radiat. Med*. 2007. Vol. 25(9). P. 433–438.
37. Bodgi L., Foray N. The nucleo-shuttling of the ATM protein as a basis for a novel theory of radiation response: resolution of the linear-quadratic model. *Int. J. Radiat. Biol*. 2016. Vol. 92(3). P. 117–131. DOI: https://doi.org/10.3109/09553002.2016.1135260
38. Shibata A., Jeggo P. A historical reflection on our understanding of radiation-induced DNA double strand break repair in somatic mammalian cells; interfacing the past with the present. *Int. J. Radiat. Biol*. 2019. Vol. 95(7). P. 945–956. DOI: https://doi.org/10.1080/09553002.2018.1564083
39. Berthel E., Ferlazzo M. L., Devic C., Bourguignon M., Foray N. What Does the History of Research on the Repair of DNA Double-Strand Breaks Tell Us?-A Comprehensive Review of Human Radiosensitivity. *Int. J. Mol. Sci*. 2019. Vol. 20(21). 5339 p. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms20215339
40. Pollard J. M., Gatti R. A. Clinical radiation sensitivity with DNA repair disorders: an overview. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. Vol. 74(5). P. 1323–1331. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.02.057
41. Cole J., Arlett C. F., Green M. H., Harcourt S. A., Priestley A. et al. Comparative human cellular radiosensitivity: II. The survival following gamma-irradiation of unstimulated (G0) T-lymphocytes, T-lymphocyte lines, lymphoblastoid cell lines and fibroblasts from normal donors, from ataxia-telangiectasia patients and from ataxia-telangiectasia heterozygotes. *Int. J. Radiat. Biol*. 1988. Vol. 54(6). P. 929–943. DOI: https://doi.org/10.1080/09553008814552331
42. Schwartz J. L. Alterations in chromosome structure and variations in the inherent radiation sensitivity of human cells. *Radiat. Res*. 1998. Vol. 149(4). P. 319–324.

From Bench to the Accelerator. *Front. Oncol.* 2018;8.:83. (In English). DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00083
32. Jeggo P, Lavin MF. Cellular radiosensitivity: how much better do we understand it? *Int. J. Radiat Biol.* 2009;85(12):1061–81. (In English). DOI: https://doi.org/10.3109/09553000903261263
33. Rosen EM, Fan S, Goldberg ID, Rockwell S. Biological basis of radiation sensitivity. Part 2: Cellular and molecular determinants of radiosensitivity. *Oncology (Williston Park).* 2000;14(5):741–57. (In English).
34. Benotmane MA. Molecular aspects of individual radiosensitivity. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2004;18(3–4):357–62. (In English).
35. Bourguignon MH, Gisone PA, Perez MR, Michelin S, Dubner D, Giorgio MD, Carosella ED. Genetic and epigenetic features in radiation sensitivity. Part II: implications for clinical practice and radiation protection. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2005;32(3):351–68. (In English).
36. Sakata K, Someya M, Matsumoto Y, Hareyama M. Ability to repair DNA double-strand breaks related to cancer susceptibility and radiosensitivity. *Radiat. Med*. 2007;25(9):433–8. (In English).
37. Bodgi L, Foray N. The nucleo-shuttling of the ATM protein as a basis for a novel theory of radiation response: resolution of the linear-quadratic model. *Int. J. Radiat. Biol*. 2016;92(3):117–31. (In English). DOI: https://doi.org/10.3109/09553002.2016.1135260
38. Shibata A, Jeggo P. A historical reflection on our understanding of radiation-induced DNA double strand break repair in somatic mammalian cells; interfacing the past with the present. *Int J Radiat Biol*. 2019;95(7):945–56. (In English). DOI: https://doi.org/10.1080/09553002.2018.1564083
39. Berthel E, Ferlazzo ML, Devic C, Bourguignon M, Foray N. What Does the History of Research on the Repair of DNA Double-Strand Breaks Tell Us?-A Comprehensive Review of Human Radiosensitivity. *Int. J. Mol. Sci*. 2019; 20(21):5339. (In English). DOI: https://doi.org/10.3390/ijms20215339
40. Pollard JM, Gatti RA. Clinical radiation sensitivity with DNA repair disorders: an overview. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009;74(5):1323–31. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.02.057
41. Cole J, Arlett CF, Green MH, Harcourt SA, Priestley A et al. Comparative human cellular radiosensitivity: II. The survival following gamma-irradiation of unstimulated (G0) T-lymphocytes, T-lymphocyte lines, lymphoblastoid cell lines and fibroblasts from normal donors, from ataxia-telangiectasia patients and from ataxia-telangiectasia heterozygotes. *Int. J. Radiat. Biol*. 1988;54(6):929–43. (In English). DOI: https://doi.org/10.1080/09553008814552331
42. Schwartz JL. Alterations in chromosome structure and variations in the inherent radiation sensitivity of human cells. *Radiat. Res*. 1998;149(4):319–24. (In English).
43. Eastham AM, Marples B, Kiltie AE, Orton CJ, West CM. Fibroblast radiosensitivity measured using the comet DNA-damage assay correlates with clonogenic survival parameters. *Br. J. Cancer.*

43. Eastham A. M., Marples B., Kiltie A. E., Orton C. J., West C. M. Fibroblast radiosensitivity measured using the comet DNA-damage assay correlates with clonogenic survival parameters. *Br. J. Cancer.* 1999. Vol. 79(9–10). P. 1366–1371. DOI: https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690219
44. Rosen E. M., Fan S., Rockwell S., Goldberg I. D. The molecular and cellular basis of radiosensitivity: implications for understanding how normal tissues and tumors respond to therapeutic radiation. *Cancer. Invest.* 1999. Vol. 17(1). P. 56–72.
45. Brammer I., Zoller M., Dikomey E. Relationship between cellular radiosensitivity and DNA damage measured by comet assay in human normal, NBS and AT fibroblasts. *Int. J. Radiat. Biol*. 2001. Vol. 77(9). P. 929–938. DOI: https://doi.org/10.1080/09553000110064222
46. Djuzenova C., Flentje M., Plowman P. N. Radiation response in vitro of fibroblasts from a fanconi anemia patient with marked clinical radiosensitivity. *Strahlenther Onkol*. 2004. Vol. 180(12). P. 789–797. DOI: https://doi.org/10.1007/s00066-004-1250-1
47. Angèle S., Romestaing P., Moullan N., Vuillaume M., Chapot B. et al. ATM haplotypes and cellular response to DNA damage: association with breast cancer risk and clinical radiosensitivity. *Cancer. Res.* 2003. Vol. 63(24). P. 8717–8725.
48. Gutiérrez-Enríquez S., Fernet M., Dörk T., Bremer M., Lauge A. et al. Functional consequences of ATM sequence variants for chromosomal radiosensitivity. *Genes Chromosomes Cancer*. 2004. Vol. 40(2). P. 109–119. DOI: https://doi.org/10.1002/gcc.20025
49. Löbrich M., Rief N., Kuhne M., Heckmann M., Fleckenstein J., Rube C. et al. In vivo formation and repair of DNA double-strand breaks after computed tomography examinations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005. Vol. 102. P. 8984–8989. DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.0501895102
50. Bürger S., Schindler D., Fehn M., Mühl B., Mahrhofer H., Flentje M. et al. Radiation-induced DNA damage and repair in peripheral blood mononuclear cells from Nijmegen breakage syndrome patients and carriers assessed by the Comet assay. *Environ. Mol. Mutagen.* 2006. Vol. 47(4). P. 260–270. DOI: https://doi.org/10.1002/em.20202
51. Chistiakov D. A., Voronova N. V., Chistiakov P. A. Genetic variations in DNA repair genes, radiosensitivity to cancer and susceptibility to acute tissue reactions in radiotherapy-treated cancer patients. *Acta. Oncol*. 2008. Vol. 47(5). P. 809–824. DOI: https://doi.org/10.1080/02841860801885969
52. Joubert A., Zimmerman K. M., Bencokova Z., Gastaldo J., Chavaudra N. et al. DNA double-strand break repair defects in syndromes associated with acute radiation response: at least two different assays to predict intrinsic radiosensitivity? *Int. J. Radiat. Biol*. 2008. Vol. 84(2). P. 107–125. DOI: https://doi.org/10.1080/09553000701797039
53. West C. M. Invited review: intrinsic radiosensitivity as a predictor of patient response to radiotherapy. *Br. J. Radiol*. 1995. Vol. 68(812). P. 827–837.

1999;79(9–10):1366–71. (In English). DOI: https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690219
44. Rosen EM, Fan S, Rockwell S, Goldberg ID. The molecular and cellular basis of radiosensitivity: implications for understanding how normal tissues and tumors respond to therapeutic radiation. *Cancer. Invest.* 1999;17(1):56–72. (In English).
45. Brammer I, Zoller M, Dikomey E. Relationship between cellular radiosensitivity and DNA damage measured by comet assay in human normal, NBS and AT fibroblasts. *Int. J. Radiat. Biol*. 2001;77(9):929–38. (In English). DOI: https://doi.org/10.1080/09553000110064222
46. Djuzenova C, Flentje M, Plowman PN. Radiation response in vitro of fibroblasts from a fanconi anemia patient with marked clinical radiosensitivity. *Strahlenther Onkol*. 2004;180(12):789–97. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s00066-004-1250-1
47. Angèle S, Romestaing P, Moullan N, Vuillaume M, Chapot B et al. ATM haplotypes and cellular response to DNA damage: association with breast cancer risk and clinical radiosensitivity. *Cancer. Res.* 2003;63(24):8717–25. (In English).
48. Gutiérrez-Enríquez S, Fernet M, Dörk T, Bremer M, Lauge A et al. Functional consequences of ATM sequence variants for chromosomal radiosensitivity. *Genes Chromosomes Cancer*. 2004;40(2):109–19. (In English). DOI: https://doi.org/10.1002/gcc.20025
49. Löbrich M, Rief N, Kuhne M, Heckmann M, Fleckenstein J, Rube C et al. In vivo formation and repair of DNA double-strand breaks after computed tomography examinations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005;102:8984–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.0501895102
50. Bürger S, Schindler D, Fehn M, Mühl B, Mahrhofer H, Flentje M et al. Radiation-induced DNA damage and repair in peripheral blood mononuclear cells from Nijmegen breakage syndrome patients and carriers assessed by the Comet assay. *Environ. Mol. Mutagen.* 2006;47(4):260–70. (In English). DOI: https://doi.org/10.1002/em.20202
51. Chistiakov DA, Voronova NV, Chistiakov PA. Genetic variations in DNA repair genes, radiosensitivity to cancer and susceptibility to acute tissue reactions in radiotherapy-treated cancer patients. *Acta. Oncol*. 2008;47(5):809–24. (In English). DOI: https://doi.org/10.1080/02841860801885969
52. Joubert A, Zimmerman KM, Bencokova Z, Gastaldo J, Chavaudra N et al. DNA double-strand break repair defects in syndromes associated with acute radiation response: at least two different assays to predict intrinsic radiosensitivity? *Int. J. Radiat. Biol*. 2008;84(2):107–25. (In English). DOI: https://doi.org/10.1080/09553000701797039
53. West CM. Invited review: intrinsic radiosensitivity as a predictor of patient response to radiotherapy. *Br. J. Radiol*. 1995;68(812):827–37. (In English).
54. Budach W, Classen J, Belka C, Bamberg M. Clinical impact of predictive assays for acute and late radiation morbidity. *Strahlenther Onkol*. 1998;174(3):20–4. (In English).

54. Budach W., Classen J., Belka C., Bamberg M. Clinical impact of predictive assays for acute and late radiation morbidity. *Strahlenther Onkol*. 1998. Vol. 174(3). P. 20–24.
55. Nachtrab U., Oppitz U., Flentje M., Stopper H. Radiation-induced micronucleus formation in human skin fibroblasts of patients showing severe and normal tissue damage after radiotherapy. *Int. J. Radiat. Biol*. 1998. Vol. 73(3). P. 279–287. DOI: https://doi.org/10.1080/095530098142374
56. Sprung C. N., Chao M., Leong T., McKay J. Chromosomal radiosensitivity in two cell lineages derived from clinically radiosensitive cancer patients. *Clin. Cancer. Res*. 2005. Vol. 11. P. 6352–6358. DOI: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-1931
57. Granzotto A., Benadjaoud M. A., Vogin G., Devic C., Ferlazzo M. L., Bodgi L., Pereira S. et al. Influence of nucleoshuttling of the ATM protein in the healthy tissues response to radiation therapy: Toward a molecular classification of human radiosensitivity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2016. Vol. 94(3). P. 450–460. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.11.013
58. Fahrig A., Koch T., Lenhart M., Rieckmann P., Fietkau R., Distel L., Schuster B. Lethal outcome after pelvic salvage radiotherapy in a patient with prostate cancer due to increased radiosensitivity: Case report and literature review. *Strahlenther. Onkol*. 2018. Vol. 194(1). P. 60–66. DOI: https://doi.org/10.1007/s00066-017-1207-9
59. Słonina D., Klimek M., Szpytma T., Gasinska A. Comparison of the radiosensitivity of normal-tissue cells with normal-tissue reactions after radiotherapy. *Int. J. Radiat. Biol*. 2000. Vol. 76(9). P. 1255–1264.
60. Słonina D., Biesaga B., Urbanski K., Kojs Z. Comparison of chromosomal radiosensitivity of normal cells with and without HRS-like response and normal tissue reactions in patients with cervix cancer. *Int. J. Radiat. Biol*. 2008. Vol. 84(5). P. 421–428. DOI: https://doi.org/10.1080/09553000802029910
61. Akudugu J. M., Bell R. S., Catton C., Davis A. M., O'Sullivan B., Waldron J., Wunder J. S., Hill R. P. Clonogenic survival and cytokinesis-blocked binucleation of skin fibroblasts and normal tissue complications in soft tissue sarcoma patients treated with preoperative radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 2004. Vol. 72(1). P. 103–112.
62. El-Awady R. A., Mahmoud M., Saleh E. M., El-Baky H. A., Lotayef M., Dahm-Daphi J., Dikomey E. No correlation between radiosensitivity or double-strand break repair capacity of normal fibroblasts and acute normal tissue reaction after radiotherapy of breast cancer patients. *Int. J. Radiat. Biol*. 2005. Vol. 81(7). P. 501–508.
63. West C. M., Davidson S. E., Elyan S. A., Swindell R., Roberts S. A. et al. The intrinsic radiosensitivity of normal and tumour cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 1998. Vol. 73(4). P. 409–413.
64. West C. M., Davidson S. E., Elyan S. A., Valentine H., Roberts S. A., Swindell R., Hunter R. D. Lymphocyte radiosensitivity is a significant prognostic factor for
55. Nachtrab U, Oppitz U, Flentje M, Stopper H. Radiation-induced micronucleus formation in human skin fibroblasts of patients showing severe and normal tissue damage after radiotherapy. *Int. J. Radiat. Biol*. 1998;73(3):279–87. (In English). DOI: https://doi.org/10.1080/095530098142374
56. Sprung CN, Chao M, Leong T, McKay J. Chromosomal radiosensitivity in two cell lineages derived from clinically radiosensitive cancer patients. *Clin. Cancer. Res*. 2005;11:6352–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-1931
57. Granzotto A, Benadjaoud MA, Vogin G, Devic C, Ferlazzo ML, Bodgi L, Pereira S et al. Influence of nucleoshuttling of the ATM protein in the healthy tissues response to radiation therapy: Toward a molecular classification of human radiosensitivity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2016;94(3):450–60. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.11.013
58. Fahrig A, Koch T, Lenhart M, Rieckmann P, Fietkau R, Distel L, Schuster B. Lethal outcome after pelvic salvage radiotherapy in a patient with prostate cancer due to increased radiosensitivity: Case report and literature review. *Strahlenther. Onkol*. 2018;194(1):60–6. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s00066-017-1207-9
59. Słonina D, Klimek M, Szpytma T, Gasinska A. Comparison of the radiosensitivity of normal-tissue cells with normal-tissue reactions after radiotherapy. *Int. J. Radiat. Biol*. 2000;76(9):1255–64. (In English).
60. Słonina D, Biesaga B, Urbanski K, Kojs Z. Comparison of chromosomal radiosensitivity of normal cells with and without HRS-like response and normal tissue reactions in patients with cervix cancer. *Int. J. Radiat. Biol*. 2008;84(5):421–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1080/09553000802029910
61. Akudugu JM, Bell RS, Catton C, Davis AM, O'Sullivan B, Waldron J, Wunder JS, Hill RP. Clonogenic survival and cytokinesis-blocked binucleation of skin fibroblasts and normal tissue complications in soft tissue sarcoma patients treated with preoperative radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 2004;72(1):103–12. (In English).
62. El-Awady RA, Mahmoud M, Saleh EM, El-Baky HA, Lotayef M, Dahm-Daphi J, Dikomey E. No correlation between radiosensitivity or double-strand break repair capacity of normal fibroblasts and acute normal tissue reaction after radiotherapy of breast cancer patients. *Int. J. Radiat. Biol*. 2005;81(7):501–8. (In English).
63. West CM, Davidson SE, Elyan SA, Swindell R, Roberts SA et al. The intrinsic radiosensitivity of normal and tumour cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 1998;73(4):409–13. (In English).
64. West CM, Davidson SE, Elyan SA, Valentine H, Roberts SA, Swindell R, Hunter RD. Lymphocyte radiosensitivity is a significant prognostic factor for morbidity in carcinoma of the cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2001;51(1):10–5. (In English).
65. Słonina D, Biesaga B, Urbański K, Kojs Z. Low-dose radiation response of primary keratinocytes and fibroblasts from patients with cervix cancer. *Radiat. Res*.

morbidity in carcinoma of the cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2001. Vol. 51(1). P. 10–15.
65. Słonina D., Biesaga B., Urbański K., Kojs Z. Low-dose radiation response of primary keratinocytes and fibroblasts from patients with cervix cancer. *Radiat. Res*. 2007. Vol. 167(3). P. 251–259. DOI: https://doi.org/10.1667/rr0649
66. Ramsay J., Birrell G. Normal tissue radiosensitivity in breast cancer patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1995. Vol. 31. P. 339–344. DOI: https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)00478-4
67. Sprung C. N., Davey D. S., Withana N. P., Distel L. V., McKay M. J. Telomere length in lymphoblast cell lines derived from clinically radiosensitive cancer patients. *Cancer. Biol. Ther*. 2008. P. 638–644.
68. Perez A., Grabenbauer G. G., Sprung C. N., Sauer R., Distel L. V. Potential for the G2/M arrest assay to predict patient susceptibility to severe reactions following radiotherapy. *Strahlenther Onkol*. 2007. Vol. 183(2). P. 99–106.
69. Greve B., Bölling T., Amler S., Rössler U., Gomolka M., Mayer C., Popanda O. et al. Evaluation of different biomarkers to predict individual radiosensitivity in an inter-laboratory comparison – lessons for future studies. *PLoS. One*. 2012. Vol. 7(10). e47185. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047185
70. McKay M. J., Maneerat J., McKay T. M., McKay J. N., Masoud-Rahbari R. *In vitro* prediction of breast cancer therapy toxicity. *Ann. Transl. Med*. 2017. Vol. 5(5). 94 p. DOI: https://doi.org/10.21037/atm.2017.02.27
71. Kushiro J., Nakamura N., Kyoizumi S., Nishiki M., Dohi K., Akiyama M. Absence of correlations between radiosensitivities of human T-lymphocytes in G_0 and skin fibroblasts in log phase. *Radiat. Res.* 1990. Vol. 122(3). P. 326–332.
72. Green M. H. L., Arlett C. F., Cole J. et al, Comparative human cellular radiosensitivity: III. Gamma-radiation survival of cultured skin fibroblasts and resting T-lymphocytes from the peripheral blood of the same individual. *Int. J. Radiat. Oncol*. 1991. Vol. 59. P. 749–765.
73. Geara F. B., Peters L. J., Ang K. K., Wike J. L., Sivon S. S. et al. Intrinsic radiosensitivity of normal human fibroblasts and lymphocytes after high- and low-dose-rate irradiation. *Cancer. Res*. 1992. Vol. 52(22). P. 6348–6352.
74. Virsik-Peuckert P., Rave-Fränk M., Langebrake U., Schmidberger H. Differences in the yields of dicentrics and reciprocal translocations observed in the chromosomes of irradiated human skin fibroblasts and blood lymphocytes from the same healthy individuals. *Radiat. Res*. 1997. Vol. 148(3). P. 209–215.
75. Geara F. B., Peters L. J., Ang K. K., Wike J. L., Brock W. A. Prospective comparison of in vitro normal cell radiosensitivity and normal tissue reactions in radiotherapy patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1993. Vol. 27(5). P. 1173–1179.
76. Oppitz U., Schulte S., Stopper H., Baier K., Müller M., Wulf J., Schakowski R., Flentje M. In vitro radiosensitivity measured in lymphocytes and fibroblasts by colony formation and comet assay: 2007;167(3):251–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1667/rr0649
66. Ramsay J, Birrell G. Normal tissue radiosensitivity in breast cancer patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1995;31:339–44. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)00478-4
67. Sprung CN, Davey DS, Withana NP, Distel LV, McKay MJ. Telomere length in lymphoblast cell lines derived from clinically radiosensitive cancer patients. *Cancer. Biol. Ther*. 2008; 638–44. (In English).
68. Perez A, Grabenbauer GG, Sprung CN, Sauer R, Distel LV. Potential for the G2/M arrest assay to predict patient susceptibility to severe reactions following radiotherapy. *Strahlenther Onkol*. 2007;183(2):99–106. (In English).
69. Greve B, Bölling T, Amler S, Rössler U, Gomolka M, Mayer C, Popanda O et al. Evaluation of different biomarkers to predict individual radiosensitivity in an inter-laboratory comparison – lessons for future studies. *PLoS. One*. 2012;7(10):e47185. (In English). DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047185
70. McKay MJ, Maneerat J, McKay TM, McKay JN, Masoud-Rahbari R. *In vitro* prediction of breast cancer therapy toxicity. *Ann. Transl. Med*. 2017;5(5):94. (In English). DOI: https://doi.org/10.21037/atm.2017.02.27
71. Kushiro J, Nakamura N, Kyoizumi S, Nishiki M, Dohi K, Akiyama M. Absence of correlations between radiosensitivities of human T-lymphocytes in G_0 and skin fibroblasts in log phase. *Radiat. Res.* 1990;122(3):326–32. (In English).
72. Green MHL, Arlett CF, Cole J et al, Comparative human cellular radiosensitivity: III. Gamma-radiation survival of cultured skin fibroblasts and resting T-lymphocytes from the peripheral blood of the same individual. *Int. J. Radiat. Oncol*. 1991;59:749–65. (In English).
73. Geara FB, Peters LJ, Ang KK, Wike JL, Sivon SS et al. Intrinsic radiosensitivity of normal human fibroblasts and lymphocytes after high- and low-dose-rate irradiation. *Cancer. Res*. 1992;52(22):6348–52. (In English).
74. Virsik-Peuckert P, Rave-Fränk M, Langebrake U, Schmidberger H. Differences in the yields of dicentrics and reciprocal translocations observed in the chromosomes of irradiated human skin fibroblasts and blood lymphocytes from the same healthy individuals. *Radiat. Res*. 1997;148(3):209–15. (In English).
75. Geara FB, Peters LJ, Ang KK, Wike JL, Brock WA. Prospective comparison of in vitro normal cell radiosensitivity and normal tissue reactions in radiotherapy patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1993;27(5):1173–9. (In English).
76. Oppitz U, Schulte S, Stopper H, Baier K, Müller M, Wulf J, Schakowski R, Flentje M. In vitro radiosensitivity measured in lymphocytes and fibroblasts by colony formation and comet assay: comparison with clinical acute reactions to radiotherapy in breast cancer patients. *Int. J. Radiat. Biol*. 2002;78(7):611–6. (In English). DOI: https://doi.org/10.1080/09553000210126466

comparison with clinical acute reactions to radiotherapy in breast cancer patients. *Int. J. Radiat. Biol*. 2002. Vol. 78(7). P. 611–616. DOI: https://doi.org/10.1080/09553000210126466
77. Chua M. L., Somaiah N., Bourne S., Daley F., A'hern R., Nuta O. et al. Inter-individual and inter-cell type variation in residual DNA damage after in vivo irradiation of human skin. *Radiother Oncol*. 2011. Vol. 99(2). P. 225–230. DOI: https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.04.009
78. Somaiah N., Chua M. L., Bourne S., Daley F., A'Hern R., Nuta O. et al. Correlation between DNA damage responses of skin to a test dose of radiation and late adverse effects of earlier breast radiotherapy. *Radiother. Oncol*. 2016. Vol. 119(2). P. 244–249. DOI: https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.04.012
79. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods.* 1983. Vol. 65 (1–2). P. 55–63. DOI: https://doi.org/10.1016/0022-1759(83)90303-4
80. Stockert J. C., Horobin R. W., Colombo L. L., Blázquez-Castro A. Tetrazolium salts and formazan products in cell иiology: Viability assessment, fluorescence imaging, and labeling perspectives. *Acta Histochemica*. 2018. Vol. 120 (3). P. 159–167. DOI: https://doi.org/10.1016/j.acthis.2018.02.005
81. Strober W. Trypan Blue Exclusion Test of Cell Viability. *Curr. Protoc. Immunol.* 2015. Vol. 111. P. A3.B.1–A3.B.3. DOI: https://doi.org/10.1002/0471142735.ima03bs111
82. Franken N. A. P., Rodermond H. M., Stap J., Haveman J. Van Bree Ch. Clonogenic assay of cells in vitro. *Nature Protocols*. 2006. Vol. 1 (5). P. 2315–2319. DOI: https://doi.org/10.1038/nprot.2006.339
83. Wurm R., Burnet N. G., Duggal N., Yarnold J. R., Peacock J. H. Cellular radiosensitivity and DNA damage in primary human fibroblasts. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994. Vol. 30(3). P. 625–633. DOI: https://doi.org/10.1016/0360-3016(92)90949-i
84. Deschavanne P. J., Fertil B. A review of human cell radiosensitivity in vitro. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1996. Vol. 34(1). P. 251–266.
85. Kiltie A. E., Orton C. J., Ryan A. J., Roberts S. A., Marples B. et al. A correlation between residual DNA double-strand breaks and clonogenic measurements of radiosensitivity in fibroblasts from preradiotherapy cervix cancer patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1997. Vol. 39(5). P. 1137–1144. DOI: https://doi.org/10.1016/s0360-3016(97)00545-2
86. Sarkaria J. N., Bush C., Eady J. J., Peacock J. H., Steel G. G., Yarnold J. R. Comparison between pulsed-field gel electrophoresis and the comet assay as predictive assays for radiosensitivity in fibroblasts. *Radiat. Res*. 1998. Vol. 150(1). P. 17–22.
87. Wilkins R. C., Ng C. E., Raaphorst G. P. Comparison of high dose rate, low dose rate, and high dose rate fractionated radiation for optimizing differences in radiosensitivities in vitro. *Radiat. Oncol. Investig*. 1998. Vol. 6(5). P. 209–215.
88. Fertil B., Deschavanne P. J. Relationships between colony forming efficiency and parameters of
77. Chua ML, Somaiah N, Bourne S, Daley F, A'hern R, Nuta O et al. Inter-individual and inter-cell type variation in residual DNA damage after in vivo irradiation of human skin. *Radiother Oncol*. 2011;99(2):225–30. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.04.009
78. Somaiah N, Chua ML, Bourne S, Daley F, A'Hern R, Nuta O et al. Correlation between DNA damage responses of skin to a test dose of radiation and late adverse effects of earlier breast radiotherapy. *Radiother. Oncol*. 2016;119(2):244–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.04.012
79. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods.* 1983;65(1–2):55–63. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/0022-1759(83)90303-4
80. Stockert JC, Horobin RW, Colombo LL, Blázquez-Castro A. Tetrazolium salts and formazan products in cell иiology: Viability assessment, fluorescence imaging, and labeling perspectives. *Acta Histochemica*. 2018;120(3):159–67. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.acthis.2018.02.005
81. Strober W. Trypan Blue Exclusion Test of Cell Viability. *Curr. Protoc. Immunol.* 2015;111:A3.B.1–A3.B.3. (In English). DOI: https://doi.org/10.1002/0471142735.ima03bs111
82. Franken NAP, Rodermond HM, Stap J, Haveman J; Van Bree Ch. Clonogenic assay of cells in vitro. *Nature Protocols*. 2006;1(5):2315–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1038/nprot.2006.339
83. Wurm R, Burnet NG, Duggal N, Yarnold JR, Peacock JH. Cellular radiosensitivity and DNA damage in primary human fibroblasts. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994;30(3):625–33. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/0360-3016(92)90949-i
84. Deschavanne PJ, Fertil BA review of human cell radiosensitivity in vitro. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1996;34(1):251–66. (In English).
85. Kiltie AE, Orton CJ, Ryan AJ, Roberts SA, Marples B et al. A correlation between residual DNA double-strand breaks and clonogenic measurements of radiosensitivity in fibroblasts from preradiotherapy cervix cancer patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1997;39(5):1137–44. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/s0360-3016(97)00545-2
86. Sarkaria JN, Bush C, Eady JJ, Peacock JH, Steel GG, Yarnold JR. Comparison between pulsed-field gel electrophoresis and the comet assay as predictive assays for radiosensitivity in fibroblasts. *Radiat. Res*. 1998;150(1):17–22. (In English).
87. Wilkins RC, Ng CE, Raaphorst GP. Comparison of high dose rate, low dose rate, and high dose rate fractionated radiation for optimizing differences in radiosensitivities in vitro. *Radiat. Oncol. Investig*. 1998;6(5):209–15. (In English).
88. Fertil B, Deschavanne PJ. Relationships between colony forming efficiency and parameters of intrinsic radiosensitivity. *Int. J. Radiat. Biol*. 1999;75(10):1275–82. (In English).
89. Rave-Fränk M, Virsik-Köpp P, Pradier O, Nitsche M, Grünefeld S, Schmidberger H. In vitro response of

intrinsic radiosensitivity. *Int. J. Radiat. Biol*. 1999. Vol. 75(10). P. 1275–1282.

89. Rave-Fränk M., Virsik-Köpp P., Pradier O., Nitsche M., Grünefeld S., Schmidberger H. In vitro response of human dermal fibroblasts to X-irradiation: relationship between radiation-induced clonogenic cell death, chromosome aberrations and markers of proliferative senescence or differentiation. *Int. J. Radiat. Biol*. 2001. Vol. 77(12). P. 1163–1174.
90. Williams J. R., Zhang Y., Zhou H., Russell J., Gridley D. S., Koch C. J., Little J. B. Genotype-dependent radiosensitivity: clonogenic survival, apoptosis and cell-cycle redistribution. *Int. J. Radiat. Biol*. 2008. Vol. 84(2). P. 151–164. DOI: https://doi.org/10.1080/09553000701797021
91. Johansen J., Bentzen S. M., Overgaard J., Overgaard M. Evidence for a positive correlation between in vitro radiosensitivity of normal human skin fibroblasts and the occurrence of subcutaneous fibrosis after radiotherapy. *Int. J. Radiat. Biol*. 1994. Vol. 66(4). P. 407–412. DOI: https://doi.org/10.1080/09553009414551361
92. Johansen J., Bentzen S. M., Overgaard J., Overgaard M. Relationship between the in vitro radiosensitivity of skin fibroblasts and the expression of subcutaneous fibrosis, telangiectasia, and skin erythema after radiotherapy. *Radiother. Oncol*. 1996. Vol. 40(2). P. 101–109. DOI: https://doi.org/10.1016/0167-8140(96)01777-x
93. Brock W. A., Tucker S. L., Geara F. B., Turesson I., Wike J., Nyman J., Peters L. J. Fibroblast radiosensitivity versus acute and late normal skin responses in patients treated for breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1995. Vol. 32(5). P. 1371–1379. DOI: https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)00068-A
94. Raaphorst G. P., Malone S., Alsbeih G., Souhani L., Szumacher E., Girard A. Skin fibroblasts in vitro radiosensitivity can predict for late complications following AVM radiosurgery. *Radiother. Oncol*. 2002. Vol. 64(2). P. 153–156. DOI: https://doi.org/10.1016/s0167-8140(02)00076-2
95. Begg A. C., Russel N. S., Knaken H., Lebesque J. V. Lack of correlation of human fibroblast radiosensitivity *in vitro* with early skin reactions in patients undergoing radiotherapy, *Int. J. Radiat. Biol.* 1993. Vol. 64. P. 393–405.
96. Russell N. S., Grummels A., Hart A. A., Smolders I. J., Borger J., Bartelink H., Begg A. C. Low predictive value of intrinsic fibroblast radiosensitivity for fibrosis development following radiotherapy for breast cancer. *Int. J. Radiat. Biol*. 1998. Vol. 73(6). P. 661–670. DOI: https://doi.org/10.1080/095530098141915
97. Peacock J., Ashton A., Bliss J., Bush C., Eady J., Jackson C., Owen R., Regan J., Yarnold J. Cellular radiosensitivity and complication risk after curative radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 2000. Vol. 55(2). P. 173–178. DOI: https://doi.org/10.1016/s0167-8140(00)00173-0
98. Borgmann K., Röper B., El-Awady R., Brackrock S., Bigalke M., Dörk T., Alberti W., Dikomey E., Dahm-Daphi J. Indicators of late normal tissue response after radiotherapy for head and neck cancer: fibroblasts, human dermal fibroblasts to X-irradiation: relationship between radiation-induced clonogenic cell death, chromosome aberrations and markers of proliferative senescence or differentiation. *Int. J. Radiat. Biol*. 2001;77(12):1163–74. (In English).
90. Williams JR, Zhang Y, Zhou H, Russell J, Gridley DS, Koch CJ, Little JB. Genotype-dependent radiosensitivity: clonogenic survival, apoptosis and cell-cycle redistribution. *Int. J. Radiat. Biol*. 2008;84(2):151–64. (In English). DOI: https://doi.org/ 10.1080/09553000701797021
91. Johansen J, Bentzen S. M, Overgaard J, Overgaard M. Evidence for a positive correlation between in vitro radiosensitivity of normal human skin fibroblasts and the occurrence of subcutaneous fibrosis after radiotherapy. *Int. J. Radiat. Biol*. 1994;66(4):407–12. (In English). DOI: https://doi.org/10.1080/09553009414551361
92. Johansen J, Bentzen SM, Overgaard J, Overgaard M. Relationship between the in vitro radiosensitivity of skin fibroblasts and the expression of subcutaneous fibrosis, telangiectasia, and skin erythema after radiotherapy. *Radiother. Oncol*. 1996;40(2):101–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/0167-8140(96)01777-x
93. Brock WA, Tucker SL, Geara FB, Turesson I, Wike J, Nyman J, Peters LJ. Fibroblast radiosensitivity versus acute and late normal skin responses in patients treated for breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1995;32(5):1371–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)00068-A
94. Raaphorst GP, Malone S, Alsbeih G, Souhani L, Szumacher E, Girard A. Skin fibroblasts in vitro radiosensitivity can predict for late complications following AVM radiosurgery. *Radiother. Oncol*. 2002;64(2):153–6. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/s0167-8140(02)00076-2
95. Begg AC, Russel NS, Knaken H, Lebesque JV. Lack of correlation of human fibroblast radiosensitivity *in vitro* with early skin reactions in patients undergoing radiotherapy, *Int. J. Radiat. Biol.* 1993;64:393–405. (In English).
96. Russell NS, Grummels A, Hart AA, Smolders IJ, Borger J, Bartelink H, Begg AC. Low predictive value of intrinsic fibroblast radiosensitivity for fibrosis development following radiotherapy for breast cancer. *Int. J. Radiat. Biol*. 1998;73(6):661–70. (In English). DOI: https://doi.org/10.1080/095530098141915
97. Peacock J, Ashton A, Bliss J, Bush C, Eady J, Jackson C, Owen R, Regan J, Yarnold J. Cellular radiosensitivity and complication risk after curative radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 2000;55(2):173–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/s0167-8140(00)00173-0
98. Borgmann K, Röper B, El-Awady R, Brackrock S, Bigalke M, Dörk T, Alberti W, Dikomey E, Dahm-Daphi J. Indicators of late normal tissue response after radiotherapy for head and neck cancer: fibroblasts, lymphocytes, genetics, DNA repair, and chromosome aberrations. *Radiother. Oncol*. 2002;64(2):141–52. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/s0167-8140(02)00167-6

lymphocytes, genetics, DNA repair, and chromosome aberrations. *Radiother. Oncol*. 2002. Vol. 64(2). P. 141–152. DOI: https://doi.org/10.1016/s0167-8140(02)00167-6

99. Akudugu J. M., Bell R. S., Catton C., Davis A. M., Griffin A. M. et al. Wound healing morbidity in STS patients treated with preoperative radiotherapy in relation to in vitro skin fibroblast radiosensitivity, proliferative capacity and TGF-beta activity. *Radiother. Oncol*. 2006. Vol. 78(1). P. 17–26.
100. Marcou Y., D'Andrea A., Jeggo P. A., Plowman P. N. Normal cellular radiosensitivity in an adult Fanconi anaemia patient with marked clinical radiosensitivity. *Radiother. Oncol*. 2001. Vol. 60(1). P. 75–79. DOI: https://doi.org/10.1016/s0167-8140(01)00370-x. PMID: 11410307
101. Dikomey E., Borgmann K., Peacock J., Jung H. Why recent studies relating normal tissue response to individual radiosensitivity might have failed and how new studies should be performed. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2003. Vol. 56(4). P. 1194–1200.
102. Nakamura N., Sposto R., Kushiro J., Akiyama M. Is interindividual variation of cellular radiosensitivity real or artifactual? *Radiat. Res*. 1991. Vol. 125(3). P. 326–330.
103. Nakamura N., Sposto R., Akiyama M. Dose survival of G_0 lymphocytes irradiated in vitro: a test for a possible population bias in the cohort of atomic bomb survivors exposed to high doses. *Radiat. Res*. 1993. Vol. 134(3). P. 316–322.
104. Elyan S. A., West C. M., Roberts S. A., Hunter R. D. Use of an internal standard in comparative measurements of the intrinsic radiosensitivities of human T-lymphocytes. *Int. J. Radiat. Biol*. 1993. Vol. 64(4). P. 385–391.
105. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol. Pathol.* 2007. Vol. 35(4). P. 495–516. DOI: https://doi.org/10.1080/01926230701320337
106. D'Arcy M. S. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell. Biol. Int*. 2019. Vol. 43(6). P. 582–592. DOI: https://doi.org/10.1002/cbin.11137
107. Sergeeva T. F., Shirmanova M. V., Zagaynova E. V., Lukyanov K. A. Modern Research Techniques of Apoptotic Cell Death (Review). *Modern Technologies in Medicine.* 2015. Vol. 7(3). P. 172–182. DOI: https://doi.org/10.17691/stm2015.7.3.21
108. Banfalvi G. Methods to detect apoptotic cell death. *Apoptosis*. 2017. Vol. 22(2). P. 306–323. DOI: https://doi.org/10.1007/s10495-016-1333-3
109. Crompton N. E., Ozsahin M. A versatile and rapid assay of radiosensitivity of peripheral blood leukocytes based on DNA and surface-marker assessment of cytotoxicity. *Radiat Res*. 1997. Vol. 147(1). P. 55–60.
110. Ozsahin M., Ozsahin H., Shi Y., Larsson B., Würgler F. E., Crompton N. E. Rapid assay of intrinsic radiosensitivity based on apoptosis in human CD4 and CD8 T-lymphocytes *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1997. Vol. 38(2). P. 429–440. DOI: https://doi.org/10.1016/s0360-3016(97)00038-2

99. Akudugu JM, Bell RS, Catton C, Davis AM, Griffin AM et al. Wound healing morbidity in STS patients treated with preoperative radiotherapy in relation to in vitro skin fibroblast radiosensitivity, proliferative capacity and TGF-beta activity. *Radiother. Oncol*. 2006;78(1):17–26. (In English)
100. Marcou Y, D'Andrea A, Jeggo PA, Plowman PN. Normal cellular radiosensitivity in an adult Fanconi anaemia patient with marked clinical radiosensitivity. *Radiother. Oncol*. 2001;60(1):75–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/s0167-8140(01)00370-x. PMID: 11410307
101. Dikomey E, Borgmann K, Peacock J, Jung H. Why recent studies relating normal tissue response to individual radiosensitivity might have failed and how new studies should be performed. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2003;56(4):1194–200. (In English).
102. Nakamura N, Sposto R, Kushiro J, Akiyama M. Is interindividual variation of cellular radiosensitivity real or artifactual? *Radiat. Res*. 1991;125(3):326–30. (In English).
103. Nakamura N, Sposto R, Akiyama M. Dose survival of G_0 lymphocytes irradiated in vitro: a test for a possible population bias in the cohort of atomic bomb survivors exposed to high doses. *Radiat. Res*. 1993;134(3):316–22. (In English).
104. Elyan SA, West CM, Roberts SA, Hunter RD. Use of an internal standard in comparative measurements of the intrinsic radiosensitivities of human T-lymphocytes. *Int. J. Radiat. Biol*. 1993;64(4):385–91. (In English).
105. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol. Pathol.* 2007;35(4)6495–516. (In English). DOI: https://doi.org/10.1080/01926230701320337
106. D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell. Biol. Int*. 2019;43(6):582–92. (In English). DOI: https://doi.org/10.1002/cbin.11137
107. Sergeeva TF, Shirmanova MV, Zagaynova EV, Lukyanov KA. Modern Research Techniques of Apoptotic Cell Death (Review). *Modern Technologies in Medicine.* 2015;7(3):172–82. (In English). DOI: https://doi.org/10.17691/stm2015.7.3.21
108. Banfalvi G. Methods to detect apoptotic cell death. *Apoptosis*. 2017;22(2):306–23. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s10495-016-1333-3
109. Crompton NE, Ozsahin M. A versatile and rapid assay of radiosensitivity of peripheral blood leukocytes based on DNA and surface-marker assessment of cytotoxicity. *Radiat Res*. 1997;147(1):55–60. (In English).
110. Ozsahin M, Ozsahin H, Shi Y, Larsson B, Würgler FE, Crompton NE. Rapid assay of intrinsic radiosensitivity based on apoptosis in human CD4 and CD8 T-lymphocytes *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1997;38(2):429–40. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/s0360-3016(97)00038-2
111. Crompton NE, Miralbell R, Rutz HP, Ersoy F, Sanal O, Wellmann D et al. Altered apoptotic profiles in irradiated patients with increased toxicity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1999;45(3):707–14.

111. Crompton N. E., Miralbell R., Rutz H. P., Ersoy F., Sanal O., Wellmann D. et al. Altered apoptotic profiles in irradiated patients with increased toxicity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1999. Vol. 45(3). P. 707–714. DOI: https://doi.org/10.1016/s0360-3016(99)00256-4
112. Crompton N. E., Shi Y. Q., Emery G. C., Wisser L., Blattmann H., Maier A. et al. Sources of variation in patient response to radiation treatment. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. Vol. 49(2). P. 547–554. DOI: https://doi.org/10.1016/s0360-3016(00)01477-2
113. Ozsahin M., Crompton N. E., Gourgou S., Kramar A., Li L., Shi Y. et al. CD4 and CD8 T-lymphocyte apoptosis can predict radiation-induced late toxicity: a prospective study in 399 patients. *Clin. Cancer. Res*. 2005. Vol. 11(20). P. 7426–7433.
114. Henríquez-Hernández L. A., Carmona-Vigo R., Pinar B., Bordón E., Lloret M., Núñez M. I. et al. Combined low initial DNA damage and high radiation-induced apoptosis confers clinical resistance to long-term toxicity in breast cancer patients treated with high-dose radiotherapy. *Radiat. Oncol.* 2011. Vol. 6. 60 p. DOI: https://doi.org/10.1186/1748-717X-6-60
115. Azria D., Riou O., Castan F., Nguyen T. D., Peignaux K., Lemanski C. et al. Radiation-induced CD8 T-lymphocyte Apoptosis as a Predictor of Breast Fibrosis After Radiotherapy: Results of the Prospective Multicenter French Trial. *EBioMedicine.* 2015. Vol. 2(12). P. 1965–1973. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.10.024
116. Fuentes-Raspall M. J., Caragol I., Alonso C., Ramón y Cajal T., Fisas D. et al. Apoptosis for prediction of radiotherapy late toxicity: lymphocyte subset sensitivity and potential effect of TP53 Arg-72Pro polymorphism. *Apoptosis.* 2015. Vol. 20(3). P. 371–382. DOI: https://doi.org/10.1007/s10495-014-1056-2
117. Vandevoorde C., Depuydt J., Veldeman L., De Neve W., Sebastià N., Wieme G. et al. In vitro cellular radiosensitivity in relationship to late normal tissue reactions in breast cancer patients: a multi-endpoint case-control study. *Int. J. Radiat. Biol*. 2016. Vol. 92(12). P. 823–836.
118. Bourgier C., Castan F., Riou O., Nguyen T. D., Peignaux K., Lemanski C. et al. Impact of adjuvant hormonotherapy on radiation-induced breast fibrosis according to the individual radiosensitivity: results of a multicenter prospective French trial. *Oncotarget*. 2018. Vol. 9(21). P. 15757–15765. DOI: https://doi.org/10.18632/oncotarget.24606
119. Veldwijk M. R., Seibold P., Botma A., Helmbold I., Sperk E., Giordano F. A. et al. Association of $CD4^+$ Radiation-Induced Lymphocyte Apoptosis with Fibrosis and Telangiectasia after Radiotherapy in 272 Breast Cancer Patients with >10-Year Follow-up. *Clin. Cancer. Res*. 2019. Vol. 25(2). P. 562–572. DOI: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0777
120. Bordón E., Henríquez Hernández L. A., Lara P. C., Pinar B., Fontes F., Rodríguez Gallego C., Lloret M. Prediction of clinical toxicity in localized (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/s0360-3016(99)00256-4
112. Crompton NE, Shi YQ, Emery GC, Wisser L, Blattmann H, Maier A et al. Sources of variation in patient response to radiation treatment. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001;49(2):547–54. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/s0360-3016(00)01477-2
113. Ozsahin M, Crompton NE, Gourgou S, Kramar A, Li L, Shi Y et al. CD4 and CD8 T-lymphocyte apoptosis can predict radiation-induced late toxicity: a prospective study in 399 patients. *Clin. Cancer. Res*. 2005;11(20):7426–33. (In English).
114. Henríquez-Hernández LA, Carmona-Vigo R, Pinar B, Bordón E, Lloret M, Núñez MI et al. Combined low initial DNA damage and high radiation-induced apoptosis confers clinical resistance to long-term toxicity in breast cancer patients treated with high-dose radiotherapy. *Radiat. Oncol.* 2011;6:60. (In English). DOI: https://doi.org/10.1186/1748-717X-6-60
115. Azria D, Riou O, Castan F, Nguyen TD, Peignaux K, Lemanski C et al. Radiation-induced CD8 T-lymphocyte Apoptosis as a Predictor of Breast Fibrosis After Radiotherapy: Results of the Prospective Multicenter French Trial. *EBioMedicine.* 2015;2(12):1965–73. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.10.024
116. Fuentes-Raspall MJ, Caragol I, Alonso C, Ramón y Cajal T, Fisas D et al. Apoptosis for prediction of radiotherapy late toxicity: lymphocyte subset sensitivity and potential effect of TP53 Arg72Pro polymorphism. *Apoptosis.* 2015;20(3):371–82. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s10495-014-1056-2
117. Vandevoorde C, Depuydt J, Veldeman L, De Neve W, Sebastià N, Wieme G et al. In vitro cellular radiosensitivity in relationship to late normal tissue reactions in breast cancer patients: a multi-endpoint case-control study. *Int. J. Radiat. Biol*. 2016;92(12):823–36. (In English).
118. Bourgier C, Castan F, Riou O, Nguyen TD, Peignaux K, Lemanski C et al. Impact of adjuvant hormonotherapy on radiation-induced breast fibrosis according to the individual radiosensitivity: results of a multicenter prospective French trial. *Oncotarget*. 2018;9(21):15757–65. (In English). DOI: https://doi.org/10.18632/oncotarget.24606
119. Veldwijk MR, Seibold P, Botma A, Helmbold I, Sperk E, Giordano FA et al. Association of $CD4^+$ Radiation-Induced Lymphocyte Apoptosis with Fibrosis and Telangiectasia after Radiotherapy in 272 Breast Cancer Patients with >10-Year Follow-up. *Clin. Cancer. Res*. 2019;25(2):562–72. (In English). DOI: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0777
120. Bordón E, Henríquez Hernández LA, Lara PC, Pinar B, Fontes F, Rodríguez Gallego C, Lloret M. Prediction of clinical toxicity in localized cervical carcinoma by radio-induced apoptosis study in peripheral blood lymphocytes (PBLs). *Radiat. Oncol*. 2009;4:58. (In English). DOI: https://doi.org/10.1186/1748-717X-4-58

cervical carcinoma by radio-induced apoptosis study in peripheral blood lymphocytes (PBLs). *Radiat. Oncol*. 2009. Vol. 4. 58 p. DOI: https://doi.org/10.1186/1748-717X-4-58

121. Bordón E., Henríquez-Hernández L. A., Lara P. C., Ruíz A., Pinar B., Rodríguez-Gallego C., Lloret M. Prediction of clinical toxicity in locally advanced head and neck cancer patients by radio-induced apoptosis in peripheral blood lymphocytes (PBLs). *Radiat. Oncol*. 2010. Vol. 5. 4 p. DOI: https://doi.org/10.1186/1748-717X-5-4
122. Chaouni S., Lecomte D. D., Stefan D., Leduc A., Barraux V., Leconte A., Grellard J. M. et al. The possibility of using genotoxicity, oxidative stress and inflammation blood biomarkers to predict the occurrence of late cutaneous side effects after radiotherapy. *Antioxidants (Basel)*. 2020. Vol. 9(3). 220 p. DOI: https://doi.org/10.3390/antiox9030220
123. Schnarr K., Boreham D., Sathya J., Julian J., Dayes I. S. Radiation-induced lymphocyte apoptosis to predict radiation therapy late toxicity in prostate cancer patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2009. Vol. 74(5). P. 1424–1430. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.10.039
124. Foro P., Algara M., Lozano J., Rodriguez N., Sanz X., Torres E., Carles J. et al. Relationship between radiation-induced apoptosis of T lymphocytes and chronic toxicity in patients with prostate cancer treated by radiation therapy: a prospective study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2014. Vol. 88(5). P. 1057–1063. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.01.002
125. Azria D., Ozsahin M., Kramar A., Peters S., Atencio D. P., Crompton N. E. et al. Single nucleotide polymorphisms, apoptosis, and the development of severe late adverse effects after radiotherapy. *Clin. Cancer. Res*. 2008. Vol. 14(19). P. 6284–6288. DOI: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0700
126. Cozzarini C. Radiation induced lymphocyte apoptosis: An effective way of "tailoring" radiotherapy to the right patients only? *EBioMedicine*. 2015. Vol. 2(12). P. 1852–1853. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.11.014
127. Seibold P., Webb A., Aguado-Barrera M. E., Azria D., Bourgier C., Brengues M., Briers E. et al. REQUITE consortium. REQUITE: A prospective multicentre cohort study of patients undergoing radiotherapy for breast, lung or prostate cancer. *Radiother. Oncol*. 2019. Vol. 138. P. 59–67. DOI: https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.04.034
128. Talbot C. J., Veldwijk M. R., Azria D., Batini C., Bierbaum M., Brengues M. et al. Multi-centre technical evaluation of the radiation-induced lymphocyte apoptosis assay as a predictive test for radiotherapy toxicity. *Clin. Transl. Radiat. Oncol*. 2019. Vol. 18. P. 1–8. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ctro.2019.06.001
129. Svensson J. P., Stalpers L. J., Esveldt-van Lange R. E., Franken N. A., Haveman J. et al. Analysis of gene expression using gene sets discriminates cancer patients with and without late radiation toxicity. *PLoS Med*. 2006. Vol. 3(10). e422 p.

121. Bordón E, Henríquez-Hernández LA, Lara PC, Ruíz A, Pinar B, Rodríguez-Gallego C, Lloret M. Prediction of clinical toxicity in locally advanced head and neck cancer patients by radio-induced apoptosis in peripheral blood lymphocytes (PBLs). *Radiat. Oncol*. 2010;5:4. (In English). DOI: https://doi.org/10.1186/1748-717X-5-4
122. Chaouni S, Lecomte DD, Stefan D, Leduc A, Barraux V, Leconte A, Grellard JM et al. The possibility of using genotoxicity, oxidative stress and inflammation blood biomarkers to predict the occurrence of late cutaneous side effects after radiotherapy. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(3):220. (In English). DOI: https://doi.org/10.3390/antiox9030220
123. Schnarr K, Boreham D, Sathya J, Julian J, Dayes IS. Radiation-induced lymphocyte apoptosis to predict radiation therapy late toxicity in prostate cancer patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2009;74(5):1424–30. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.10.039
124. Foro P, Algara M, Lozano J, Rodriguez N, Sanz X, Torres E, Carles J et al. Relationship between radiation-induced apoptosis of T lymphocytes and chronic toxicity in patients with prostate cancer treated by radiation therapy: a prospective study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2014;88(5):1057–63. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.01.002
125. Azria D, Ozsahin M, Kramar A, Peters S, Atencio DP, Crompton NE et al. Single nucleotide polymorphisms, apoptosis, and the development of severe late adverse effects after radiotherapy. *Clin. Cancer. Res*. 2008;14(19):6284–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0700
126. Cozzarini C. Radiation induced lymphocyte apoptosis: An effective way of "tailoring" radiotherapy to the right patients only? *EBioMedicine*. 2015;2(12):1852–3. D(In English). OI: https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.11.014
127. Seibold P, Webb A, Aguado-Barrera ME, Azria D, Bourgier C, Brengues M, Briers E et al. REQUITE consortium. REQUITE: A prospective multicentre cohort study of patients undergoing radiotherapy for breast, lung or prostate cancer. *Radiother. Oncol*. 2019;138:59–67. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.04.034
128. Talbot CJ, Veldwijk MR, Azria D, Batini C, Bierbaum M, Brengues M et al. Multi-centre technical evaluation of the radiation-induced lymphocyte apoptosis assay as a predictive test for radiotherapy toxicity. *Clin. Transl. Radiat. Oncol.* 2019;18:1–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ctro.2019.06.001
129. Svensson JP, Stalpers LJ, Esveldt-van Lange RE, Franken NA, Haveman J et al. Analysis of gene expression using gene sets discriminates cancer patients with and without late radiation toxicity. *PLoS Med*. 2006;3(10):e422. (In English).
130. Fhoghlú MN, Barrett S. A review of radiation-induced lymphocyte apoptosis as a predictor of late toxicity after breast radiotherapy. *J. Med. Imaging. Radiat. Sci*. 2019;50(2):337–44. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.jmir.2019.02.004

130. Fhoghlú M. N., Barrett S. A review of radiation-induced lymphocyte apoptosis as a predictor of late toxicity after breast radiotherapy. *J. Med. Imaging. Radiat. Sci*. 2019. Vol. 50(2). P. 337–344. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jmir.2019.02.004
131. Barber J. B., West C. M., Kiltie A. E., Roberts S. A., Scott D. Detection of individual differences in radiation-induced apoptosis of peripheral blood lymphocytes in normal individuals, ataxia telangiectasia homozygotes and heterozygotes, and breast cancer patients after radiotherapy. *Radiat. Res*. 2000. Vol. 153(5Pt1). P. 570–578. DOI: https://doi.org/10.1667/0033-7587(2000)153[0570:doidir]2.0.co;2
132. Finnon P., Kabacik S., MacKay A., Raffy C., A'Hern R., Owen R., Badie C., Yarnold J., Bouffler S. Correlation of in vitro lymphocyte radiosensitivity and gene expression with late normal tissue reactions following curative radiotherapy for breast cancer. *Radiother. Oncol*. 2012. Vol. 105(3). P. 329–336. DOI: https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.10.007
133. Chua M. L., Horn S., Somaiah N., Davies S., Gothard L., A'Hern R., Yarnold J., Rothkamm K. DNA double-strand break repair and induction of apoptosis in ex vivo irradiated blood lymphocytes in relation to late normal tissue reactions following breast radiotherapy. *Radiat. Environ. Biophys*. 2014. Vol. 53(2). P. 355–364. DOI: https://doi.org/10.1007/s00411-014-0531-z
134. Batar B., Mutlu T., Bostanci M., Akin M., Tuncdemir M., Bese N., Guven M. DNA repair and apoptosis: Roles in radiotherapy-related acute reactions in breast cancer patients. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand).* 2018. Vol. 64(4). P. 64–70. DOI: https://doi.org/10.14715/cmb/2018.64.4.11
135. Baijer J., Déchamps N., Perdry H., Morales P., Kerns S., Vasilescu A. et al. TNFSF10/TRAIL regulates human T4 effector memory lymphocyte radiosensitivity and predicts radiation-induced acute and subacute dermatitis. *Oncotarget.* 2016. Vol. 7. P. 21416–21427
136. Rzeszowska-Wolny J., Palyvoda O., Polanska J., Wygoda A., Hancock R. Relationships between acute reactions to radiotherapy in head and neck cancer patients and parameters of radiation-induced DNA damage and repair in their lymphocytes. *Int. J. Radiat. Biol*. 2008. Vol. 84(8). P. 635–642. DOI: https://doi.org/10.1080/09553000802087041
137. Pouliliou S. E., Lialiaris T. S., Dimitriou T., Giatromanolaki A., Papazoglou D. et al. Survival fraction at 2 Gy and γH2AX expression kinetics in peripheral blood lymphocytes from cancer patients: relationship with acute radiation-induced toxicities. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2015. Vol. 92(3). P. 667–674. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.02.023
138. Marková E., Somsedíková A., Vasilyev S., Pobijaková M., Lacková A., Lukačko P., Belyaev I. DNA repair foci and late apoptosis/necrosis in peripheral blood lymphocytes of breast cancer patients undergoing radiotherapy. *Int. J. Radiat. Biol.* 2015. Vol. 91(12). P. 934–945.
131. Barber JB, West CM, Kiltie AE, Roberts SA, Scott D. Detection of individual differences in radiation-induced apoptosis of peripheral blood lymphocytes in normal individuals, ataxia telangiectasia homozygotes and heterozygotes, and breast cancer patients after radiotherapy. *Radiat. Res*. 2000;153(5Pt1):570–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1667/0033-7587(2000)153[0570:doidir]2.0.co;2
132. Finnon P, Kabacik S, MacKay A, Raffy C, A'Hern R, Owen R, Badie C, Yarnold J, Bouffler S. Correlation of in vitro lymphocyte radiosensitivity and gene expression with late normal tissue reactions following curative radiotherapy for breast cancer. *Radiother. Oncol*. 2012;105(3):329–36. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.10.007
133. Chua ML, Horn S, Somaiah N, Davies S, Gothard L, A'Hern R, Yarnold J, Rothkamm K. DNA double-strand break repair and induction of apoptosis in ex vivo irradiated blood lymphocytes in relation to late normal tissue reactions following breast radiotherapy. *Radiat. Environ. Biophys*. 2014;53(2):355–64. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s00411-014-0531-z
134. Batar B, Mutlu T, Bostanci M, Akin M, Tuncdemir M, Bese N, Guven M. DNA repair and apoptosis: Roles in radiotherapy-related acute reactions in breast cancer patients. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand).* 2018;64(4):64–70. (In English). DOI: https://doi.org/10.14715/cmb/2018.64.4.11
135. Baijer J, Déchamps N, Perdry H, Morales P, Kerns S, Vasilescu A et al. TNFSF10/TRAIL regulates human T4 effector memory lymphocyte radiosensitivity and predicts radiation-induced acute and subacute dermatitis. *Oncotarget.* 2016;7:21416–27. (In English).
136. Rzeszowska-Wolny J, Palyvoda O, Polanska J, Wygoda A, Hancock R. Relationships between acute reactions to radiotherapy in head and neck cancer patients and parameters of radiation-induced DNA damage and repair in their lymphocytes. *Int. J. Radiat. Biol*. 2008;84(8):635–42. (In English). DOI: https://doi.org/10.1080/09553000802087041
137. Pouliliou SE, Lialiaris TS, Dimitriou T, Giatromanolaki A, Papazoglou D et al. Survival fraction at 2 Gy and γH2AX expression kinetics in peripheral blood lymphocytes from cancer patients: relationship with acute radiation-induced toxicities. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2015;92(3):667–74. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.02.023
138. Marková E, Somsedíková A, Vasilyev S, Pobijaková M, Lacková A, Lukačko P, Belyaev I. DNA repair foci and late apoptosis/necrosis in peripheral blood lymphocytes of breast cancer patients undergoing radiotherapy. *Int. J. Radiat. Biol.* 2015;91(12):934–45. (In English).
139. Wistop A, Keller U, Sprung CN, Grabenbauer GG, Sauer R, Distel LV. Individual radiosensitivity does not correlate with radiation-induced apoptosis in lymphoblastoid cell lines or CD3+ lymphocytes. *Strahlenther. Onkol.* 2005;181(5):326335.

139. Wistop A., Keller U., Sprung C. N., Grabenbauer G. G., Sauer R., Distel L. V. Individual radiosensitivity does not correlate with radiation-induced apoptosis in lymphoblastoid cell lines or CD3+ lymphocytes. *Strahlenther. Onkol.* 2005. Vol. 181(5). P. 326–335. DOI: https://doi.org/10.1007/s00066-005-1372-0
140. Greve B., Dreffke K., Rickinger A., Koenemann S., Fritz E., Eckardt-Schupp F. et al. Multicentric investigation of ionising radiation-induced cell death as a predictive parameter of individual radiosensitivity. *Apoptosis*. 2009. Vol. 14. P 226–235. DOI: https://doi.org/10.1007/s10495-008-0294-6
141. Vogin G., Merlin J. L., Rousseau A., Peiffert D., Harlé A., Husson M. et al. Absence of correlation between radiation-induced CD8 T-lymphocyte apoptosis and sequelae in patients with prostate cancer accidentally overexposed to radiation. *Oncotarget.* 2018. Vol. 9(66). P. 32680–32689. DOI: https://doi.org/10.18632/oncotarget.26001
142. Tell R., Heiden T., Granath F., Borg A. L., Skog S., Lewensohn R. Comparison between radiation-induced cell cycle delay in lymphocytes and radiotherapy response in head and neck cancer. *Br. J. Cancer*. 1998. Vol. 77(4). P. 643–649. DOI: https://doi.org/10.1038/bjc.1998.103
143. Xing J., Spitz M. R., Lu C., Zhao H., Yang H., Wang W. et al. Deficient G2-M and S checkpoints are associated with increased lung cancer risk: a case-control analysis. *Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev*. 2007. Vol. 16(7). P. 1517–1522. DOI: https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-0111
144. Hill J. W., Tansavatdi K., Lockett K. L., Allen G. O., Takita C., Pollack A., Hu J. J. Validation of the cell cycle G(2) delay assay in assessing ionizing radiation sensitivity and breast cancer risk. *Cancer. Manag. Res*. 2009. Vol. 1. P. 39–48. DOI: https://doi.org/10.2147/cmar.s4548
145. Zheng Y. L., Kosti O., Loffredo C. A., Bowman E., Mechanic L. et al. Elevated lung cancer risk is associated with deficiencies in cell cycle checkpoints: genotype and phenotype analyses from a case-control study. *Int. J. Cancer*. 2010. Vol. 126(9). P. 2199–2210. DOI: https://doi.org/10.1002/ijc.24771
146. Tell R., Edgren M. R., Sverrisdottir A., Castro J., Fornander T., Hansson L. O., Skog S., Lewensohn R. Radiation-induced cell cycle response in lymphocytes is not related to clinical side- effects in breast cancer patients. *Anticancer. Res*. 2003. Vol. 23(3C). P. 3077–3083.
147. Perez A., Grabenbauer G. G., Sprung C. N., Sauer R., Distel L. V. Potential for the G_2/M arrest assay to predict patient susceptibility to severe reactions following radiotherapy. *Strahlenther. Onkol*. 2007. Vol. 183(2). P. 99–106.
148. Alsbeih G., Torres M., Al-Harbi N., Al-Buhairi M. Evidence that individual variations in TP53 and CDKN1A protein responsiveness are related to inherent radiation sensitivity. *Radiat. Res*. 2007. Vol. 167(1). P. 58–65. DOI: https://doi.org/10.1667/RR0669.1
(In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s00066-005-1372-0
140. Greve B, Dreffke K, Rickinger A, Koenemann S, Fritz E, Eckardt-Schupp F et al. Multicentric investigation of ionising radiation-induced cell death as a predictive parameter of individual radiosensitivity. *Apoptosis*. 2009;14:226–35. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s10495-008-0294-6
141. Vogin G, Merlin JL, Rousseau A, Peiffert D, Harlé A, Husson M et al. Absence of correlation between radiation-induced CD8 T-lymphocyte apoptosis and sequelae in patients with prostate cancer accidentally overexposed to radiation. *Oncotarget.* 2018;9(66):32680–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.18632/oncotarget.26001
142. Tell R, Heiden T, Granath F, Borg AL, Skog S, Lewensohn R. Comparison between radiation-induced cell cycle delay in lymphocytes and radiotherapy response in head and neck cancer. *Br. J. Cancer*. 1998;77(4):643–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1038/bjc.1998.103
143. Xing J, Spitz MR, Lu C, Zhao H, Yang H, Wang W et al. Deficient G2-M and S checkpoints are associated with increased lung cancer risk: a case-control analysis. *Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev*. 2007;16(7):1517–22. (In English). DOI: https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-0111
144. Hill JW, Tansavatdi K, Lockett KL, Allen GO, Takita C, Pollack A, Hu JJ. Validation of the cell cycle G(2) delay assay in assessing ionizing radiation sensitivity and breast cancer risk. *Cancer. Manag. Res*. 2009;1:39–48. (In English). DOI: https://doi.org/10.2147/cmar.s4548
145. Zheng YL, Kosti O, Loffredo CA, Bowman E, Mechanic L et al. Elevated lung cancer risk is associated with deficiencies in cell cycle checkpoints: genotype and phenotype analyses from a case-control study. *Int. J. Cancer*. 2010;126(9):2199–210. (In English). DOI: https://doi.org/10.1002/ijc.24771
146. Tell R, Edgren MR, Sverrisdottir A, Castro J, Fornander T, Hansson LO, Skog S, Lewensohn R. Radiation-induced cell cycle response in lymphocytes is not related to clinical side- effects in breast cancer patients. *Anticancer. Res*. 2003;23(3C):3077–83. (In English).
147. Perez A, Grabenbauer GG, Sprung CN, Sauer R, Distel LV. Potential for the G_2/M arrest assay to predict patient susceptibility to severe reactions following radiotherapy. *Strahlenther. Onkol*. 2007;183(2):99–106. (In English).
148. Alsbeih G, Torres M, Al-Harbi N, Al-Buhairi M. Evidence that individual variations in TP53 and CDKN1A protein responsiveness are related to inherent radiation sensitivity. *Radiat. Res*. 2007;167(1):58–65. (In English). DOI: https://doi.org/10.1667/RR0669.1
149. Zyla J, Kabacik S, O'Brien G, Wakil S, Al-Harbi N, Kaprio J, Badie C, Polanska J, Alsbeih G. Combining CDKN1A gene expression and genome-wide SNPs in a twin cohort to gain insight into the heritability of individual radiosensitivity. *Funct. Integr.*

149. Zyla J., Kabacik S., O'Brien G., Wakil S., Al-Harbi N., Kaprio J., Badie C., Polanska J., Alsbeih G. Combining CDKN1A gene expression and genome-wide SNPs in a twin cohort to gain insight into the heritability of individual radiosensitivity. *Funct. Integr. Genomics*. 2019. Vol. 19(4). P. 575–585. DOI: https://doi.org/10.1007/s10142-019-00658-3
150. Badie C., Dziwura S., Raffy C., Tsigani T., Alsbeih G., Moody J. et al. Aberrant CDKN1A transcriptional response associates with abnormal sensitivity to radiation treatment. *Br. J. Cancer*. 2008. Vol. 98(11). P. 1845–1851. DOI: https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604381

Genomics. 2019;19(4):575–85. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s10142-019-00658-3
150. Badie C, Dziwura S, Raffy C, Tsigani T, Alsbeih G, Moody J et al. Aberrant CDKN1A transcriptional response associates with abnormal sensitivity to radiation treatment. *Br. J. Cancer*. 2008;98(11):1845–51. (In English). DOI: https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604381

Перспективи подальших досліджень

У найближчій перспективі *ex vivo* тести на клітинну виживаність, ймовірно, будуть використовуватися у межах мультипараметричного підходу, де виступатимуть як не провідний, а додатковий, допоміжний дискримінант у класифікації індивідуальної радіочутливості. Можливо, такі дослідження будуть включати як основний метод оцінку відповіді на дію радіації на рівні систем репарації ДНК, хромосомного апарату чи вироблення певних біохімічних продуктів. Аналіз цього питання стане темою нашого наступного аналітичного огляду.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування

Робота фінансується видатками Державного бюджету України.

Prospects for further research

In the near future, ex vivo cell survival assays probably will be used within a multiparametric approach, where they will act not as leading but as additional, secondary discriminants in the classification of individual radiosensitivity. It is possible that such studies will include, as a primary method, the assessment of the response to radiation in the form of DNA repair, chromosomal damage or the production of certain biochemical markers. The analysis of this question is the topic of our next analytical review.

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest.

Funding information

Financed by the state budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Вінніков Володимир Анатолійович – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, заступник директора з наукової роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: imr.nauka@ukr.net
тел.: +38 (057) 725-50-13.
Внесок автора: *написання та оформлення статті.*

Рубльова Тетяна Валеріївна – кандидат біологічних наук, вчений секретар Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м Харків, Україна, 61024;
e-mail: imr_ss@ukr.net
тел.: +38 (057) 725-50-14.
Внесок автора: *написання та оформлення статті.*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Vinnikov Volodymyr Anatoliyovych – Candidate of Biological Science, Senior Researcher, 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: imr.nauka@ukr.net
tel.: +38 (057) 725-50-13.
Author's contribution: *made an equal contribution to the writing and preparing this review article.*

Runlyova Tatiana Valerievna – Candidate of Biological Science, Scietific Secretary, 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: imr_ss@ukr.net
tel.: +38 (057) 725-50-14.
Author's contribution: *made an equal contribution to the writing and preparing this review article .*

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

Періопераційне застосування β-блокаторів у онкологічних хворих

Сорочан П. П., ORCID: 0000-0001-7057-6724, e-mail: pavsoro@gmail.com
Громакова І. А., ORCID: 0000-0002-2921-4956, e-mail: radimiririna@gmail.com
Прохач Н. Е., ORCID: 0000-0002-8497-1319, e-mail: pronat04@gmail.com
Пономарьов І. М., ORCID: 0000-0003-1816-6634, email: ponomaryovigor@gmail.com
Громакова І. С., ORCID: 0000-0003-1463-6918, e-mail: mailgromakova@gmail.com
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Perioperative use of β-blockers in oncological patients

Sorochan P. P., ORCID: 0000-0001-7057-6724, e-mail: pavsoro@gmail.com
Hromakova I. A., ORCID: 0000-0002-2921-4956, e-mail: radimiririna@gmail.com
Prokhach N. E., ORCID: 0000-0002-8497-1319, e-mail: pronat04@gmail.com
Ponomarev I. M., ORCID: 0000-0003-1816-6634, email: ponomaryovigor@gmail.com
Hromakova I. S., ORCID: 0000-0003-1463-6918, e-mail: mailgromakova@gmail.com
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

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

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

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

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

РЕЗЮМЕ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

Рукопис надійшов	Отримано після рецензування	Прийнято до друку
Manuscript was received	*Received after review*	*Accepted for printing*
16.10.2020	25.11.2020	19.01.2021

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Робота виконана в рамках планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Обґрунтування вибору резекційного або абляційного лікування метастазів колоректального раку в печінку з урахуванням предикторів системного запалення» (номер державної реєстрації: 0120U103301, шифр теми: НАМН.02.21, прикладна, термін виконання: 2021–2023 рр., керівники – завідувач лабораторії радіаційної імунології, кандидат медичних наук Сорочан П. П.; завідувач кабінету інтервенційної онкології, кандидат медичних наук Балака С. М.).

Connection with scientific programs, plans and topics

The study has been carried out within the scope of the planned research project of State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" which is "Grounding of the choice of resection or ablation treatment of colorectal cancer metastases in the liver, taking into account the systemic inflammation predictors" (state registration No: 0120U103301, research project code: NAMS (Ukraine) 02.21, applied, period for performance: 2021–2023, led by Head of Radiation Immunology Laboratory, Candidate of Medical Science Sorochan P. P.; Head of Interventional Oncology Unit, Candidate of Medical Science Balaka S. M.).

ВСТУП

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

INTRODUCTION

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

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

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

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

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

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

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

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

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

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

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

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

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

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

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

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

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

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

Інгібування передачі адренергічного сигналу

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

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

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

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

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

Inhibition of adrenergic transduction

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

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

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

Рак грудної залози

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

У рандомізованому контрольованому дослідженні II фази оцінювали експресію генів прометастатичних і прозапальних факторів. 60 хворих із ранньою стадією РГЗ були рандомізовані для отримання пропранололу з ескалацією дози (80–160 мг/щодня) або плацебо протягом семи днів до оперативного втручання. Пропранолол викликав зниження експресії мезенхімальних генів і не впливав на експресію епітеліальних генів. У пацієнтів із клінічними доказами відповіді на препарат (зниження частоти серцевих скорочень і кров'яного тиску) спостерігалося підвищення інфільтрації пухлини CD68+-макрофагами і CD8 +-Т-лімфоцитами [29].

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

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

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

Breast cancer

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

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

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

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

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

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

Рак яєчників

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

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

Колоректальний рак

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

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

Ovarian cancer

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

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

Colorectal cancer

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

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

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

Рак легенів

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

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

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

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

Lung cancer

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

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

Рак підшлункової залози

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

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

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

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

ВИСНОВКИ

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

Pancreatic cancer

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

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

RESULTS AND DISCUSSION

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

CONCLUSIONS

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

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛИТЕРАТУРИ

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

REFERENCES

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

www.nature.com/articles/ncomms10634. DOI: https://doi.org/10.1038/ncomms10634
13. Hayashi K. et al. Real-time imaging of tumor-cell shedding and trafficking in lymphatic channels. *Cancer Research*. 2007. Vol. 67, № 17. P. 8223–8228. DOI: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-1237
14. McGeown J. G. Splanchnic nerve stimulation increases the lymphocyte output in mesenteric efferent lymph. *Pflugers Arch*. 1993. Vol. 422, № 6. P. 558–563. DOI: https://doi.org/10.1007/BF00374002
15. Hiller J. G. et al. Neuraxial anesthesia reduces lymphatic flow: proof-of-concept in first in-human study. *Anesthesia & Analgesia*. 2016. Vol. 123, № 5. P. 1325–1327. DOI: https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001562
16. Nance D. M., Sanders V. M. Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987–2007). *Brain, Behavior and Immunity*. 2007. Vol. 21, № 6. P. 736–745. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.03.008
17. Marino F. Cosentino M. Adrenergic modulation of immune cells: an update. *Amino Acids*. 2013. Vol. 45, № 1. P. 55–71. DOI: https://doi.org/10.1007/s00726-011-1186-6
18. Frohman E. M., Vayuvegula B., Gupta S., van den Noort S. Norepinephrine inhibits gamma interferon-induced major histocompatibility class II (Ia) antigen expression on cultured astrocytes via beta-2-adrenergic signal transduction mechanisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1988. Vol. 85, № 4. P. 1292–1296. DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.85.4.1292
19. Guereschi M. G. et al. Beta2-adrenergic receptor signaling in CD4+ Foxp3+ regulatory T cells enhances their suppressive function in a PKA-dependent manner. *European Journal of Immunology*. 2013. Vol. 43, № 4. P. 1001–1012. DOI: https://doi.org/10.1002/eji.201243005
20. Mohammadpour H. et al. β_2 adrenergic receptor-mediated signaling regulates the immunosuppressive potential of myeloid-derived suppressor cells. *The Journal of Clinical Investigation.* 2019. Vol. 29, № 12. P. 5537–5552. DOI: https://doi.org/10.1172/JCI129502
21. Diaz E. S., Karlan B. Y., Li A. J. Impact of beta-blockers on epithelial ovarian cancer survival. *Gynecologic Oncology*. 2012. Vol. 127, № 2. P. 375–378. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.07.102
22. Spera G. et al. Beta Blockers and Improved Progression-Free Survival in Patients With Advanced HER2 Negative Breast Cancer: A Retrospective Analysis of the ROSE/TRIO-012 Study. *Annals of Oncology*. 2017. Vol. 28, № 8. P. 1836–1841. DOI: https://doi.org/10.1093/annonc/mdx264
23. Wang F. et al. Propranolol suppresses the proliferation and induces the apoptosis of liver cancer cells. *Molecular Medicine Reports*. 2018. Vol. 17, № 4. P. 5213–5221. DOI: https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8476
24. Thaker P. H. et al. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nature Medicine*. 2006. Vol. 12, № 8. P. 939–944. DOI: https://doi.org/10.1038/nm1447

vasculature to promote tumour cell dissemination. *Nat. Commun*. 2016;7:10634. (In English). URL: https://www.nature.com/articles/ncomms10634. DOI: https://doi.org/10.1038/ncomms10634
13. Hayashi K, Jiang P, Yamauchi K, Yamamoto N, Tsuchiya H, Tomita K et al. Real-time imaging of tumor-cell shedding and trafficking in lymphatic channels. *Cancer. Res*. 2007;67(17):8223–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-1237
14. McGeown JG. Splanchnic nerve stimulation increases the lymphocyte output in mesenteric efferent lymph. *Pflugers. Arch*. 1993;422(6):558–63. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/BF00374002
15. Hiller JG, Ismail HM, Hofman MS, Narayan K, Ramdave Sh, Riedel BJ. Neuraxial anesthesia reduces lymphatic flow: proof-of-concept in first in-human study. *Anesth Analg*. 2016;123(5):1325–7. (In English). DOI: https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001562
16. Nance DM, Sanders VM. Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987–2007). *Brain. Behav. Immun*. 2007;21(6):736–45. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.03.008
17. Marino F, Cosentino M. Adrenergic modulation of immune cells: an update. *Amino. Acids*. 2013;45(1):55–71. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s00726-011-1186-6
18. Frohman EM, Vayuvegula B, Gupta S, van den Noort S. Norepinephrine inhibits gamma interferon-induced major histocompatibility class II (Ia) antigen expression on cultured astrocytes via beta-2-adrenergic signal transduction mechanisms. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1988;85(4):1292–6. (In English). DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.85.4.1292
19. Guereschi MG, Araujo LP, Maricato JT, Takenaka MC, Nascimento VM, Vivanco BC et al. Beta2-adrenergic receptor signaling in CD4+ Foxp3+ regulatory T cells enhances their suppressive function in a PKA-dependent manner *Eur. J. Immunol*. 2013;43(4):1001–12. (In English). DOI: https://doi.org/10.1002/eji.201243005
20. Mohammadpour H, MacDonald CR, Qiao G, Chen M, Dong B, Hylander BL et al. β_2 adrenergic receptor-mediated signaling regulates the immunosuppressive potential of myeloid-derived suppressor cells. *J. Clin. Invest*. 2019;129(12):5537–52. (In English). DOI: https://doi.org/10.1172/JCI129502
21. Diaz ES, Karlan BY, Li AJ. Impact of beta-blockers on epithelial ovarian cancer survival. *Gynecol. Oncol*. 2012;127(2):375–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.07.102
22. Spera G, Fresco R, Fung H, Dyck JRB, Pituskin E, Paterson I et al. Beta Blockers and Improved Progression-Free Survival in Patients With Advanced HER2 Negative Breast Cancer: A Retrospective Analysis of the ROSE/TRIO-012. *Study. Ann. Oncol*. 2017;28(8):1836–41. (In English). DOI: https://doi.org/10.1093/annonc/mdx264
23. Wang F, Liu H, Wang F, Xu R, Wang P, Tang F et al. Propranolol suppresses the proliferation and induces the apoptosis of liver cancer cells. *Mol. Med. Rep*.

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

of perioperative β blocker use on patient outcomes after primary cytoreductive surgery in high-grade epithelial ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology*. 2016. Vol. 143, № 3. P. 521–525. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.03.08810.1016/j.ygyno.2016.09.019

37. Haldar R. et al. Perioperative beta-adrenergic blockade and COX2 inhibition in colorectal cancer patients improves pro-metastatic indices in the excised tumor: EMT, tumor infiltrating lymphocytes (TILs), and gene regulatory pathways. Brain, Behavior, and Immunity. 2017. Vol. 66. e9 p. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.07.046
38. Zmora O., Shaashua L., Gutman M., Ben-Eliyahuc S. The perioperative use of a beta-adrenergic blocker and a COX-2 inhibitor in colorectal cancer patients for the prevention of cancer recurrence: A preliminary study assessing feasibility and safety. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2016. Vol. 57. e9 p. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.07.032
39. Cata J. P. et al.Perioperative beta-blocker use and survival in lung cancer patients. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2014. Vol. 26, № 2. P. 106–117. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2013.10.004
40. Sakamoto A. et al. Perioperative Administration of an Intravenous Beta-Blocker Landiolol Hydrochloride in Patients with Lung Cancer: A Japanese Retrospective Exploratory Clinical Study. *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9. URL: https://www.nature.com/articles/s41598-019-41520-7

34. Thaker PH, Kuroki LM, Hu W, Zighelboim I, Ramondetta LM, Hagemann AR et al. Overcoming stress effects: a prospective feasibility trial of beta-blockers with upfront ovarian cancer therapy. *Gynecol. Oncol*. 2017;145(1). (In English). URL: https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(17)30274-3/fulltext. DOI: https://doi.org/10.1016/ j.ygyno.2017.03.058
35. Ramondetta LM, Hu W, Thaker PH, Sahai S, Nick AM, Sood AK et al. No need to stress: prospective clinical trial of adrenergic blockade during primary treatment in women with epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol*. 2017;145(1):33–4. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.03.088
36. Al-Niaimi A, Dickson EL, Albertin C, Karnowski J, Niemi C, Spencer R et al. The impact of perioperative β blocker use on patient outcomes after primary cytoreductive surgery in high-grade epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol. Oncol*. 2016;143(3):521–5. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.03.08810.1016/j.ygyno.2016.09.019.
37. Haldara R, Ricona I, Coleb S, Zmorac O, Ben-Eliyahua S et al. Perioperative beta-adrenergic blockade and COX2 inhibition in colorectal cancer patients improves pro-metastatic indices in the excised tumor: EMT, tumor infiltrating lymphocytes (TILs), and gene regulatory pathways. *Brain. Behav. Immun*. 2017;66:e9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.07.046
38. Zmora O, Shaashua L, Gutman M, Ben-Eliyahuc S. The perioperative use of a beta-adrenergic blocker and a COX-2 inhibitor in colorectal cancer patients for the prevention of cancer recurrence: A preliminary study assessing feasibility and safety. *Brain. Behav. Immun*. 2016;57:e9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.07.032
39. Cata JP, Villarreal J, Keerty D, Thakar DR, Liu DD, Sood AK et al. Perioperative beta-blocker use and survival in lung cancer patients. *J. Clin. Anesth*. 2014;26(2):106–17. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2013.10.004
40. Sakamoto A, Yagi K, Okamura T, Harada T, Usuda J. Perioperative Administration of an Intravenous Beta-Blocker Landiolol Hydrochloride in Patients with Lung Cancer: A Japanese Retrospective Exploratory. *Clinical. Study. Sci. Rep*. 2019;9. (In English). URL: https://www.nature.com/articles/s41598-019-41520-7

Перспективи подальших досліджень

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

Конфлікт інтересів

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

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Prospects for further research

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

Conflict of interest

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

Funding information

Financed by the state budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Сорочан Павло Павлович – кандидат медичних наук, завідувач лабораторії радіаційної імунології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: pavsoro@gmail.com
моб.: +38 (067) 280-28-03.
Внесок автора: *загальне керівництво, розробка концепції статті.*

Громакова Ірина Андріївна – старший науковий співробітник лабораторії радіаційної імунології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: radimiririna@gmail.com,
моб.: +38 (099) 428-36-13
Внесок автора: *інформаційний пошук та аналіз наукових публікацій за темою статті, написання тексту статті.*

Прохач Наталія Едуардівна – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник лабораторії радіаційної імунології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: pronat04@gmail.com
моб.: +38(050) 633-59-77.
Внесок автора: *формулювання актуальності, мети та висновків статті.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Sorochan Pavlo Pavlopvych – Candidate of Medical Sciences, Head of Laboratory of Radiation immunology of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: pavsoro@gmail.com
tel.: +38 (067) 280-28-03.
Author contributions: *general management, study concept development.*

Hromakova Iryna Andriivna – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of Laboratory of Radiation immunology of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: radimiririna@gmail.com
tel.: +38 (099) 428-36-13.
Author's contribution: *information search and analyzing of scientific publications on the topic of the article, writing the article.*

Prokhach Natalia Eduardivna – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of Laboratory of Radiation immunology of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: pronat04@gmail.com
tel.: +38(050) 633-59-77.
Author's contribution: *formulation of relevance, purpose and conclusions of the article.*

Пономарьов Ігор Миколайович – доктор медичних наук, завідувач відділення онкологічної хірургії Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: ponomaryovigor@gmail.com
моб.: +38 (050) 571-10-60
Внесок автора: *загальне керівництво, наукове редагування тексту.*

Громакова Інна Сергіївна – молодший науковий співробітник лабораторії радіаційної імунології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: mailgromakova@gmail.com
моб.: +38 (099) 956-70-23.
Внесок автора: *інформаційний пошук та аналіз наукових публікацій за темою статті.*

Ponomarov Ihor Mykolaiovych – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Oncological Surgery of State Organization «Grigoriev Institute for Medica Radiolog and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: ponomaryovigor@gmail.com
tel.: +38 (050) 571-10-60.
Author's contribution: *general management, scientific text editing.*

Hromakova Inna Serhiivna – Junior Researcher of Laboratory of Radiation immunology of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: mailgromakova@gmail.com
tel.: +38 (099) 956-70-23.
Author's contribution: *information search and analyzing of scientific publications on the topic of the article.*

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.133-140
УДК: 616-006.64

Перший досвід застосування радіочастотної абляції метастазу раку грудної залози у хребець із подальшою вертебропластикою. Випадок із практики

Балака С. М.[1], ORCID: 0000-0002-9284-5697, e-mail: balaka.svjat@gmail.com
Гречіхін Г. В. [1, 2], ORCID: 0000-0001-8344-3365, e-mail: interv.oncology@gmail.com
Ольховський Д. В.[1], ORCID: 0000-0001-8250-0137, e-mail: drolkhovsky@gmail.com
Вєрємєй Д. А.[3], ORCID: 0000-0002-6422-114X, e-mail: davieriemiei@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*
[3] *Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна*

First experience of radiofrequency ablation of breast cancer metastases in the vertebra followed by vertebroplasty. A case from practice

Balaka S. M.[1], ORCID: 0000-0002-9284-5697, e-mail: balaka.svjat@gmail.com
Hrechikhin H. V.[1, 2], ORCID: 0000-0001-8344-3365, e-mail: interv.oncology@gmail.com
Olkhovskyi D. V.[1], ORCID: 0000-0001-8250-0137, e-mail: drolkhovsky@gmail.com
Vieriemiei D. A.[3], ORCID: 0000-0002-6422-114X, e-mail: davieriemiei@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 Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine*
[3] *Kharkiv National Medical University of Ministry of Health of Ukraine*

Ключові слова:
інтервенційна онкологія, радіочастотна абляція, рак грудної залози, метастаз раку в кісткову систему.

Для цитування:
Балака С. М., Гречіхін Г. В., Ольховський Д. В., Вєрємєй Д. А. Перший досвід застосування радіочастотної абляції метастазу раку грудної залози у хребець із подальшою вертебропластикою. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021. Т. XXIX. № 1. С. 133–140. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.133-140

РЕЗЮМЕ
Актуальність. Рак грудної залози є найбільш поширеною формою злоякісних новоутворень серед жіночого населення. Відповідно до статистики ВООЗ, у світі щорічно діагностують до 100 випадків цього захворювання на 100 000 жінок віком від 13 до 90 років. Ураження кісткової системи зустрічається у 13,6 % хворих на цей тип злоякісних новоутворень, а солітарне ураження кісткового апарату – у 41 % із них.
Мета роботи – ознайомлення медичної спільноти з лікуванням метастазів у кісткову систему методом радіочастотної абляції.
Матеріали та методи. Клінічний випадок пацієнтки Б., 64 роки, яка отримувала лікування у відділенні онкологічної хірургії ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України».
Результати та їх обговорення. Виконано радіочастотну абляцію утворення хребця L2 із подальшою вертебропластикою ураженої ділянки хребця.

Для кореспонденції:
Балака Святослав Миколайович
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України України»; відділення інтервенційної онкології;
вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: balaka.svjat@gmail.com

© Балака С. М., Гречіхін Г. В., Ольховський Д. В., Вєрємєй Д. А., 2021

Висновки. Радіочастотна абляція є мінімально травматичним і водночас високоефективним методом лікування поодиноких метастазів раку. Використання гідродисекції та локальної термометрії дозволяє уникнути ураження життєво важливих анатомічних структур, а поєднання з вертебропластикою дозволяє лікувати кісткові метастази без ризику патологічного перелому.

Keywords:
interventional oncology, radiofrequency ablation, breast cancer, bone metastases.

For citation:
Balaka SM, Hrechikhin HV, Olkhovskyi DV, Vieriemiei DA. First experience of radiofrequency ablation of breast cancer metastases in the vertebra followed by vertebroplasty. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2021;29(1): 133–140. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.133-140

For correspondence:
Balaka Sviatoslav Mykolaiovych
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Interventional Oncology Department;
82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: balaka.svjat@gmail.com

© Balaka S. M., Hrechikhin H. V., Olkhovskyi D. V., Vieriemiei D. A., 2021

ABSTRACT

Background. Breast cancer is the prevailing malignancy form among the female population. According to the WHO statistics, up to 100 cases of this disease are diagnosed annually per 100 thousand women aged 13 to 90 years. The skeletal system lesions occur in 13.6 % of patients affected by this type of malignancy, while solitary lesions of the skeletal system – in 41 % of those ones.

Purpose – introducing the treatment of skeletal system metastasis by means of radiofrequency ablation to the medical community.

Materials and methods. The paper deals with the case history of a 64-year-old patient B., who underwent treatment at Cancer Surgery Department of State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the NAMS of Ukraine".

Results. Performing radiofrequency (RF) ablation of the L2 vertebra mass followed by vertebroplasty of the affected vertebral area.

Conclusions. RF ablation is a minimally traumatic and at the same time highly effective method of treating single cancer metastases. Hydrodissection and local thermometry make it possible to avoid damaging the vital anatomical structures, and in combination with vertebroplasty they aid in treating bone metastases without the risk of pathological fracture.

Рукопис надійшов *Manuscript was received* 26.11.2020	Отримано після рецензування *Received after review* 21.12.2020	Прийнято до друку *Accepted for printing* 14.01.2021

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Робота виконана в рамках планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Розробити програму комплексного лікування хворих на вторинно-набряковий рак грудної залози з урахуванням ролі запального і набрякового компонентів

Connection with scientific programs, plans and topics

The study has been carried out within the scope of the planned research project of State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" which is "To develop a complex treatment program for patients with secondary edematous breast cancer with research of the mechanisms of pathogenesis of inflammatory and edematous components of aggressiveness of tumor

агресивності пухлинного процесу» (номер державної реєстрації: 0118U003210, шифр теми: НАМН 04.18, прикладна, керівник – доктор медичних наук, професор Красносельський М. В.).

ВСТУП

Рак грудної залози є найбільш поширеною формою злоякісних новоутворень серед жіночого населення. Відповідно до статистики ВООЗ, у світі щорічно діагностують до 100 випадків цього захворювання на 100 тис. жінок віком від 13 до 90 років. Ураження кісткової системи зустрічається у 13,6 % хворих на цей тип злоякісних новоутворень [1], а солітарне ураження кісткового апарату – у 41 % з них [2].

Розвиток науки та медичної технології відкриває нові можливості боротьби з олігометастатичною хворобою [3]. Поява такого методу локальної деструкції тканин, як радіочастотна абляція, надає змогу пацієнткам із солітарними метастазами раку грудної залози у кісткову систему отримувати мінімально інвазивне лікування [4–6].

Мета роботи – ознайомлення медичної спільноти з лікуванням метастазів у кісткову систему методом радіочастотної абляції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пацієнтка Б., 64 роки, з 2014 року хворіє на рак грудної залози T1N0M0. Гістологічно верифікована інвазивна часточкова карцинома солідно-скірозної будови (ЕР+++, ПР+++, HER/2new негативна (+), Ki 67 – 20 %). Хвора отримала комплексне лікування: виконана квадрантектомія, дистанційна променева терапія на ділянку операції та гормональна терапія.

Через 6 років після початку захворювання при контрольній комп'ютерній томографії виявлено поодинокий метастаз раку в задній частині тіла хребця L2 розмірами 1,3 × 1,3 см, який прилягав до foramen vertebrale (рис. 1).

Методика радіочастотної абляції. Радіочастотна абляція є малоінвазивним методом локальної деструкції пухлин. Під ультразвуковим наведенням або наведенням комп'ютерної томографії транскутанно у пухлину вводиться голчастий електрод. Принцип дії ґрунтується на впливі струменів високої частоти, які спричиняють коливання іонів у тканині, їх фрикційний нагрів до температури коагуляції білка та некроз пухлинного утворення. Після абляції електрод видаляється із одномоментною коагуляцією пункційного каналу [7].

Методика вертебропластики. Вертебропластика (цементопластика) є малоінвазивною процедурою стабілізації патологічних компресійних переломів хребців, у тому числі тих, що виникли внаслідок пухлинного процесу. Під контролем комп'ютерної томографії або рентгеноскопії в зруйновану ділянку тіла хребця черезшкірно транспедикулярно чи трансостовертебрально встановлюється кісткова голка. Через голку у патологічну ділянку вводиться медичний цемент (поліметилметакрилат), що викликає консолідацію тіла хребця та спричиняє стабілізацію перелому [8].

process" (state registration No: 0118U003210, research project code: NAMS (Ukraine) 04.18, applied, led by Doctor of Medical Science, Professor Krasnoselskyi M. V.).

INTRODUCTION

Breast cancer is the prevailing malignancy form among the female population. According to the WHO statistics, up to 100 cases of this disease are diagnosed annually per 100 thousand women aged 13 to 90 years. The skeletal system lesions occur in 13.6 % of patients affected by this type of malignancy [1], while solitary lesions of the skeletal system – in 41 % of those ones [2].

The development of science and technology opens up new possibilities to treat oligometastatic disease [3]. Such method of local tissue destruction as radiofrequency ablation allows patients with solitary metastases of breast cancer to the skeletal system to receive minimally invasive treatment [4][5][6].

Purpose – introducing the treatment of skeletal system metastasis by means of radiofrequency ablation to the medical community.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

A 64-year-old female patient B. presented with breast cancer T1N0M0 diagnosed in 2014. Invasive lobular carcinoma of solid-scirrhous structure (ER +++, PR +++, HER/2new negative (+), Ki 67 – 20 %) were histologically verified. The patient underwent comprehensive treatment: quadrantectomy, external-beam radiotherapy of the region exposed to surgery and hormone therapy.

Six years after the onset of the disease, control computed tomography revealed a single cancer metastasis in the posterior part of the L2 vertebra body, 1.3x1.3 cm in size, which was adjacent to the foramen vertebrale (fig. 1).

Method of radiofrequency ablation. Radiofrequency ablation is a minimally invasive method of local destruction of tumors. Under ultrasound or computed tomography, a needle electrode is transcutaneously inserted into the tumor. The operating principle is based on the influence of RF currents triggering oscillation of ions in the tissue, frictional heating of those to protein coagulation temperature and tumour necrosis. After ablation, the electrode is removed with simultaneous coagulation of the puncture channel [7].

Methods of vertebroplasty. Vertebroplasty (cementoplasty) is a minimally invasive procedure for stabilizing pathological compression fractures of the vertebrae, including those caused by tumor process. Under computed tomography or X-ray control, a bone needle is inserted percutaneously via transpedicular or transcostovertebral bone access into the destroyed area of the vertebral body. Medical cement (polymethyl methacrylate) is introduced through a needle into the pathological area causing consolidation of the vertebral body and fracture stabilization [8].

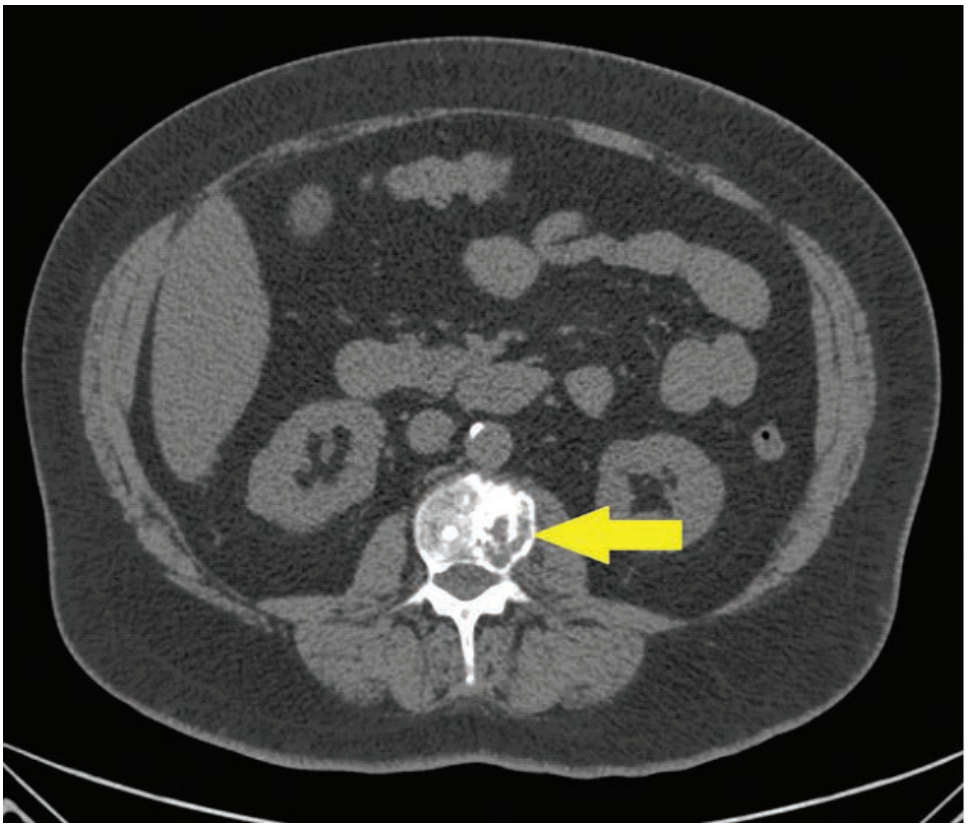


Рис. 1. Метастаз раку грудної залози у тілі хребця L2
Fig. 1. Breast cancer metastasizing in the L2 body

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Хворій проведена радіочастотна абляція метастатичного вогнища в L2 із використанням апарата CoolTip Series E в умовах спінальної анестезії. Під наведенням комп'ютерної томографії в тіло L2 транспедикулярно справа і зліва були введені кісткові голки 11G, виконано біопсію метастазу (гістологічний висновок: ознаки остеомієлофіброзу з розростанням метастазів злоякісної епітеліоїдноклітинної пухлини, морфологія якої може відповідати метастазам карциноми молочної залози). Також транспедикулярно в епідуральний простір зліва була введена кісткова голка 15G, через яку встановлено тепловий датчик і голка Chiba 22G для гідродисекції епідурального простору 5 % розчином глюкози з метою профілактики гіпертермічної травми спинного мозку (рис. 2). В умовах локальної термометрії виконана радіочастотна абляція в режимі стандартної абляції протягом 14 хвилин, після чого в уражену ділянку L2 введено 3 мл медичного цементу Mendec.

Пацієнтка мала змогу підніматися з ліжка та вільно пересуватися вже через кілька годин після радіочастотної абляції. Наступного дня після втручання хвору було виписано в задовільному стані. При контрольній магнітно-резонансній томографії через місяць після абляції даних щодо рецидиву або продовження захворювання не виявлено (рис. 3).

Згідно з проведеним пошуком за джерелами літератури в Україні методика поєднання радіочастотної абляції та подальшої вертебропластики для лікування метастазу раку в хребець застосована вперше.

RESULTS AND DISCUSSION

Under spinal anesthesia the patient underwent radiofrequency ablation of the metastatic focus in L2 by means of CoolTip Series E device. Directing CT into the L2 body transpedicularly on the right and left, a metastasis biopsy (histological conclusion: osteomyelofibrosis signs with the growth of malignant epithelioid cell tumor metastases, the morphology of which can be the same as breast carcinoma metastases) was carried out. In addition, a 15G bone needle was inserted transpedicularly into the epidural space on the left, through which a heat sensor and a Chiba 22G needle were installed to hydrodissect the epidural space with 5 % glucose solution to prevent hyperthermic spinal cord injury (fig. 2). Under local thermometry, radiofrequency ablation was performed in the standard ablation mode for 14 minutes followed by injecting 3 ml of Mendec medical cement wasinto the affected area L2.

The patient was able to get out of bed and move freely in a few hours after RF ablation. The patient was discharged the day after the intervention in satisfactory condition. Control magnetic resonance imaging 1 month after ablation did not detect recurrence or continuation of the disease (fig. 3).

The search via literature sources showed that in Ukraine the method of radiofrequency ablation followed by vertebroplasty to treat vertebral cancer metastasis was applied for the first time. Given the achieved effect (metastasis destruction, no thermal trauma of the spinal cord, no pathological fracture of the vertebral body) in our case history and the positive outcomes published by foreign

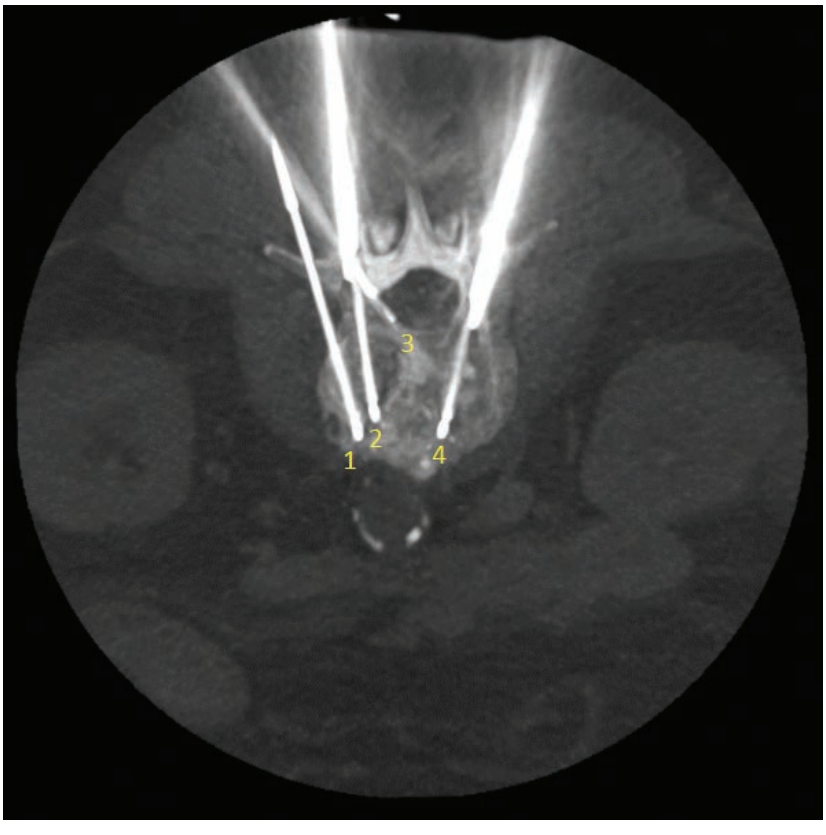


Рис. 2. Установлені голка для гідродисекції спинного мозку і температурний датчик: у метастаз уведені електроди для радіочастотної абляції: 1, 2, 4 – електроди; 3 – голка для гідродисекції, температурний датчик

Fig. 2. A needle for hydrodissection of the spinal cord and a temperature sensor are installed: electrodes for radiofrequency ablation are introduced into metastasis: 1, 2, 4 – electrodes; 3 – needle for hydrodissection, temperature sensor

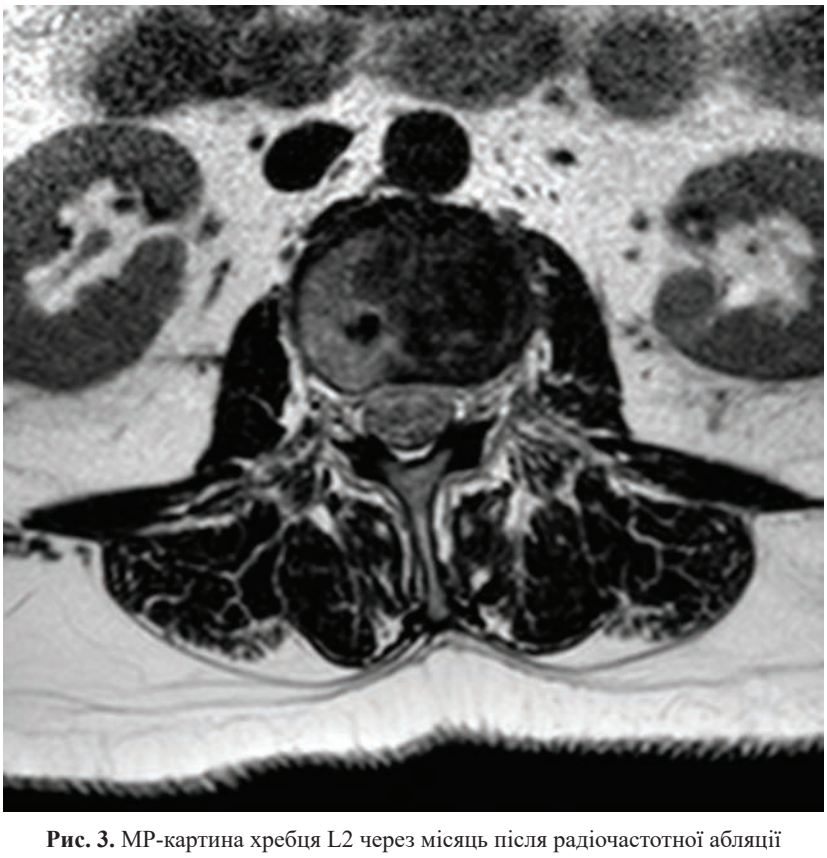


Рис. 3. МР-картина хребця L2 через місяць після радіочастотної абляції

Fig. 3. MR-image of the L2 vertebra a month later after radiofrequency ablation

Ураховуючи досягнутий ефект (знищення метастазу, відсутність термічної травми спинного мозку, відсутність патологічного перелому тіла хребця) у представленому нами клінічному випадку та позитивні результати, що були оприлюднені закордонними авторами, у подальшому планується продовжити використання комбінації радіочастотної абляції та вертебропластики у клінічній практиці та рекомендувати її для надання допомоги хворим на рак грудної залози із солітарними метастазами у хребець із ризиком патологічного перелому.

ВИСНОВКИ

Радіочастотна абляція є мінімально травматичним і водночас високоефективним методом лікування поодиноких метастазів раку. Використання гідродисекції та локальної термометрії дозволяє уникнути ураження життєво важливих анатомічних структур, а поєднання з вертебропластикою дозволяє лікувати кісткові метастази без ризику патологічного перелому [9].

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Pulido C. et al. Bone metastasis risk factors in breast cancer. *Ecancermedicalscience.* 2015. Vol. 11. 715 p. DOI: https://doi.org/10.18632/oncotarget.9356
2. Koizumi M., Yoshimoto M., Kasumi F., Ogata E. What do breast cancer patients benefit from staging bone scintigraphy? *Japanese journal of clinical oncology.* 2001. Vol. 31, № 6. P. 263–269. DOI: https://doi.org/10.1093/jjco/hye049
3. Taverna S., Giusti I., D'Ascenzo S., Pizzorno L., Dolo V. et al. Breast Cancer Derived Extracellular Vesicles in Bone Metastasis Induction and Their Clinical Implications as Biomarkers. *International journal of molecular sciences*. 2020. Vol. 21, № 10. 3573 p. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms21103573
4. Barzilai O., Laufer I., Yamada Y. et al. Integrating evidence-based medicine for treatment of spinal metastases into a decision framework: neurologic, oncologic, mechanicals stability, and systemic disease. *Japanese journal of clinical oncology.* 2017. Vol. 35. P. 2419–2427. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.7362
5. Wallace A. N., Greenwood T. J., Jennings J. W. Radiofrequency ablation and vertebral augmentation for palliation of painful spinal metastases. *Journal of neuro-oncology.* 2015. Vol. 124. P. 111–118. DOI: https://doi.org/10.1007/s11060-015-1813-2
6. Laredo J-D., Chiras J., Kemel S. et al. Vertebroplasty and interventional radiology procedures for bone metastases. *Joint Bone Spine*. 2018. Vol. 85. P. 191–199. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.05.005
7. Liu Y., Cao C. S., Yu Y., Si Y. M. Thermal ablation in cancer. *Oncology letters*. 2016. Vol. 12, № 4. P. 2293–2295. DOI: https://doi.org/10.3892/ol.2016.4997
8. Sørensen S. et al. Vertebroplasty or kyphoplasty as palliative treatment for cancer-related vertebral compression fractures: a systematic review. *Spine journal.* 2019. Vol. 19. 6 p.

authors, it is further planned to continue using radiofrequency ablation and vertebroplasty in clinical practice as well as to recommend administering it to patients with breast cancer with solitary metastases to the vertebrae with pathological fracture risk.

CONCLUSIONS

RF ablation is a minimally traumatic and at the same time highly effective method of treating single cancer metastases. Hydrodissection and local thermometry make it possible to avoid damaging the vital anatomical structures, and in combination with vertebroplasty they aid in treating bone metastases without the risk of pathological fracture [9].

REFERENCES

1. Pulido C et al. Bone metastasis risk factors in breast cancer. *Ecancermedicalscience.* 2015;11:715. (In English). DOI: https://doi.org/10.18632/oncotarget.9356
2. Koizumi M, Yoshimoto M, Kasumi F, Ogata E. What do breast cancer patients benefit from staging bone scintigraphy? *Japanese journal of clinical oncology.* 2001;31(6):263–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1093/jjco/hye049
3. Taverna S, Giusti I, D'Ascenzo S, Pizzorno L, Dolo V et al. Breast Cancer Derived Extracellular Vesicles in Bone Metastasis Induction and Their Clinical Implications as Biomarkers. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(10):3573. (In English). DOI: https://doi.org/10.3390/ijms21103573
4. Barzilai O, Laufer I, Yamada Y et al. Integrating evidence-based medicine for treatment of spinal metastases into a decision framework: neurologic, oncologic, mechanicals stability, and systemic disease. *Japanese journal of clinical oncology.* 2017;35:2419–27. (In English). DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.7362
5. Wallace AN, Greenwood TJ, Jennings JW. Radiofrequency ablation and vertebral augmentation for palliation of painful spinal metastases. *Journal of neuro-oncology.* 2015;124:111–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s11060-015-1813-2
6. Laredo J-D, Chiras J, Kemel S et al. Vertebroplasty and interventional radiology procedures for bone metastases. *Joint Bone Spine*. 2018;85:191–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.05.005
7. Liu Y, Cao CS, Yu Y, Si YM. Thermal ablation in cancer. *Oncology letters*. 2016;12(4):2293–5. (In English). DOI: https://doi.org/10.3892/ol.2016.4997
8. Sørensen S et al. Vertebroplasty or kyphoplasty as palliative treatment for cancer-related vertebral compression fractures: a systematic review. *Spine journal.* 2019;19:6. (In English).

9. Sayed D. et al. Spinal Radiofrequency Ablation Combined with Cement Augmentation for Painful Spinal Vertebral Metastasis: A Single-Center Prospective Study. *Pain Physician.* 2019. Vol. 22, № 5. P. E441–E449.

9. Sayed D et al. Spinal Radiofrequency Ablation Combined with Cement Augmentation for Painful Spinal Vertebral Metastasis: A Single-Center Prospective Study. *Pain Physician.* 2019;22(5):E441–E9. (In English).

Перспективи подальших досліджень

Продовжити набір пацієнток із олігометастатичним раком грудної залози у кісткову систему для оптимізації програм радіочастотної абляції в комплексному лікуванні раку даної локалізації.

Prospects for further research

To continue enrolling patients with oligometastatic breast cancer metastasizing into the skeletal system to optimize radiofrequency ablation programs in comprehensive treatment of cancer of this localization.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Робота фінансується видатками Державного бюджету України.

Funding information

The study is financed by the State Budget of Ukraine.

Подяка

Директору Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» професору М. В. Красносельському, співробітникам медико-діагностичного центру «Експерт» на чолі з директором Ю. С. Педан.

Acknowledgements

To Director of State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" Prof. M. Krasnoselskyi, the employees of "Expert" medical-diagnostic center headed by the director Y.S. Pedan.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Балака Святослав Миколайович – кандидат медичних наук, голова Асоціації інтервенційних онкологів України, завідувач відділення інтервенційної онкології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: balaka.svjat@gmail.com

моб.: +38(050) 935-65-58.

Внесок автора: *обстеження, лікування та курація пацієнтки; написання клінічної частини, викладення результатів і формулювання висновків; загальне керування проектом.*

Гречіхін Геннадій Всеволодович – кандидат медичних наук, асистент кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, інтервенційний радіолог, лікар відділення інтервенційної 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: interv.oncology@gmail.com

моб.: +38 (050) 918-85-86.

Внесок автора: *участь в обстеженні та лікуванні пацієнтки, обробка даних літератури.*

INFORMATION ON THE AUTHORS

Balaka Sviatoslav Mykolaiovych – Candidate of Medical Science, Head of the Association of Interventional Oncologists of Ukraine, Head of Interventional Oncology 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: balaka.svjat@gmail.com

tel.: +38 (050) 935-65-58.

Author contributions: *examination, treatment and follow-up of the patient; writing the clinical part, presenting the results and the conclusions; general project management.*

Hrechikhin Hennadii Vsevolodovych – Candidate of Medical Science, Assistant Professor of Oncology, Radiology and Radiation Medicine Department, V. N. Karazin Kharkiv National University of Ministry of Education and Science of Ukraine, Interventional Radiologist, Physician of Interventional Oncology 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: interv.oncology@gmail.com

tel.: +38 (050) 918-85-86.

Author contributions: *participation in examination and treatment of the patient, processing the literature data.*

Ольховський Дмитро Васильович – кандидат медичних наук, інтервенційний радіолог, лікар відділення інтервенційної 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: drolkhovsky@gmail.com

моб.: +38 (050) 402-45-10.

Внесок автора: *участь в обстеженні та лікуванні пацієнтки, обробка даних літератури.*

Вєрємєй Дмитро Андрійович – студент 6-го курсу 2-го медичного факультету Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; пр. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: davieriemiei.2m15@knmu.edu.ua

моб.: +38 (067) 839-50-24.

Внесок автора: *участь в обстеженні та лікуванні пацієнтки, обробка даних літератури, написання літературної частини.*

Olkhovskyi Dmytro Vasylovych – Candidate of Medical Science, Interventional Radiologist, Physician of Interventional Oncology 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: drolkhovsky@gmail.com

tel.: +38 (050) 402-45-10.

Author contributions: *participation in examination and treatment of the patient, processing the literature data.*

Vieriemiei Dmytro Andriiovych – 6nd year student 2 medical faculty Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4, Nauky Avenue, Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: davieriemiei@gmail.com

tel.: +38 (067) 839-50-24.

Author contributions: *participation in examination and treatment of the patient, processing the literature data, writing the literary part.*

Український радіологічний та онкологічний журнал. 2021. Т. 29. № 1. С. 141–155 ISSN 2708-7166 (Print)
Ukrainian journal of radiology and oncology. 2021;29(1):141–155 ISSN 2708-7174 (Online)

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.141-155
УДК: 616-006.67.

Радіонуклідний моніторинг таргетної терапії йодонегативного диференційованого раку щитоподібної залози

Солодянникова О. І., ORCID: 0000-0002-7592-1192, e-mail: oik2000@ukr.net
Кметюк Я. В., ORCID: 0000-0001-6091-5809, e-mail: k.yaroslav@ gmail.com
Даниленко В. В., ORCID: 0000-0001-6536-2916, e-mail: vpribluda@ukr.net
Сукач Г. Г., ORCID: 0000-0002-5403-5394, e-mail: hornett.sukach13@gmail.com
Національний інститут раку Міністерства охорони здоров'я України, Всеукраїнський центр радіохірургії при лікарні «Феофанія» Державного управління справами, Київ, Україна

Radionuclide monitoring of targeted therapy of iodine-negative differentiated thyroid cancer

Solodiannykova O. I., ORCID: 0000-0002-7592-1192, e-mail: oik2000@ukr.net
Kmetyuk Ya. V., ORCID: 0000-0001-6091-5809, e-mail: k.yaroslav@ gmail.com
Danylenko V. V., ORCID: 0000-0001-6536-2916, e-mail: vpribluda@ukr.net
Sukach H. H., ORCID: 0000-0002-5403-5394, e-mail: hornett.sukach13@gmail.com
National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, All-Ukrainian Center for Radiosurgery of the Feofania Clinical Hospital of State Management of Affairs, Kiev, Ukraine

Ключові слова:
диференційований рак щитоподібної залози, радіойодонегативні метастази, нейодні радіофармпрепарати, таргетна терапія.

Для цитування:
Солодянникова О. І., Кметюк Я. В., Даниленко В. В., Сукач Г. Г. Радіонуклідний моніторинг таргетної терапії йодонегативного диференційованого раку щитоподібної залози. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021. Т. XXIX. № 1. С. 141–155. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.141-155

Для кореспонденції:
Солодянникова Оксана Іванівна
Національний інститут раку Міністерства охорони здоров'я України;
вул. Ломоносова, буд. 33/43, м. Київ, Україна, 03022;
e-mail: oik2000@ukr.net

© Солодянникова О. І., Кметюк Я. В., Даниленко В. В., Сукач Г. Г., 2021

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Сучасний менеджмент лікування йодонегативних метастазів диференційованого раку щитоподібної залози (ДРЩЗ) має свої особливості. За останні роки в Україні зареєстровані та почали використовуватись у лікуванні рефрактерних форм ДРЩЗ інгібітори тирозинкінази (сорафеніб, сунітиніб). Проте лише в поодиноких дослідженнях вивчались цитологічні аспекти у прогнозуванні радіойодорезистентності папілярного раку щитоподібної залози, розроблявся радіонуклідний моніторинг та діагностичний алгоритм для виявлення рецидивів і метастазів у хворих з йодонегативними формами ДРЩЗ.

У той же час, науково-клінічні аспекти лікування радіойодорезистентного диференційованого раку щитоподібної залози в українській онкології та радіології практично не досліджуються.

Таким чином, стан проблеми лікування та післялікувального моніторингу пацієнтів із йодонегативними формами ДРЩЗ, на даний час залишається недостатньо вивченим та потребує подальшої науково-клінічної розробки.

Мета роботи – розробити спосіб лікування йодонегативних метастазів диференційованого раку щитоподібної залози.

Матеріали і методи. Проліковано 38 хворих із йодонегативними метастазами ДРЩЗ, із яких у 10 ефективність лікування оцінювалась з допомогою сцинтиграфії всього тіла (СВТ) з ^{99m}Tc-MIBI, у 10 – з ^{99m}Tc-DMCA. У 10 хворих безпосередні результати лікування інгібіторами тирозинкінази оцінювались за допомогою ПЕТ з ^{18}F-ФДГ. 8 пацієнтів склали групу, у якій відмічалось ураження кісток і лікування здійснювалось за допомогою радіонуклідної та дистанційної променевої терапії. Середній вік пацієнтів коливався від 43 до 76 років, медіана – 57,8 + 3,9. Із них жінок – 24, чоловіків – 14. Патогістологічно папілярний рак діагностовано у 31, фолікулярний – у 5, папілярно-фолікулярний – у 2. Дослідження проводились із використанням таких технічних засобів – двохдетекторної гамма-камери фірми «Mediso» (Угорщина) та однофотонного емісійного комп'ютерного томографа (ОФЕКТ) «E. CAM 180» фірми «Siemens» (ФРН). ПЕТ/КТ проводилися на комбінованому томографі «Biograph-64-TruePoint-Siemens» (Німеччина), згідно з рекомендаціями Європейської асоціації ядерних медиків.

Результати та їх обговорення. До початку терапії 10 хворим з ДРЩЗ була проведена СВТ з ^{99m}Tc-MIBI та повторне дослідження через три місяці з метою оцінки ефективності лікування.
Після проведення діагностичного обстеження пацієнтам була призначена таргетна терапія препаратом Нексавар згідно з протоколом лікування. Унаслідок лікування була досягнута регресія вогнища в легенях у межах 70 %. Подальший моніторинг ефективності протипухлинного лікування проводився за допомогою СВТ з ^{99m}Tc-MIBI.
10 пацієнтів, яким до лікування було проведене первинне діагностичне дослідження за допомогою ПЕТ/КТ – ^{18}F-ФДГ, також були проліковані за допомогою таргетної терапії препаратом Нексавар. Діагностичне сканування з ^{18}F-ФДГ після проведеної терапії виявило зниження функціональної активності вогнища в ділянці шиї, однак зменшення розміру вогнища не спостерігалось.
Висновки. Лікування йодонегативних метастазів ДРЩЗ за допомогою інгібіторів тирозинкінази супроводжувалось зменшенням кількості метастатичних вогнищ та зниженням рівня їх функціональної активності.
Проведені дослідження підтвердили можливість використання методик з нейодними РФП (^{99m}Tc-MIBI, ^{99m}Tc-DMCA) для оцінки ефективності лікування йодонегативних метастазів ДРЩЗ.
ПЕТ/КТ з ^{18}F-ФДГ є високоінформативною методикою для оцінки впливу інгібіторів тирозинкінази на функціональну активність метастатичних вогнищ за даними метаболічного сканування при лікуванні йодонегативних метастазів ДРЩЗ.
При відсутності позитивної динаміки після 3–4 курсів показано застосування дистанційної променевої терапії з СОД 30–50 Гр, яка дозволяє зменшити об'єм метастатичних осередків та знизити їх метаболічну активність.
Соціальне та економічне значення одержаних внаслідок виконання дослідження результатів дозволяє покращити показники загальної та безрецидивної виживаності у працездатної частини хворих на ДРЩЗ, зменшити вартість спостереження за пацієнтами з йодонегативними формами ДРЩЗ.

Keywords:
differentiated thyroid cancer, radioiodine-negative metastases, non-iodine RP, targeted therapy.

For citation:
Solodiannykova OI, Kmetyuk YaV, Danylenko VV, Sukach HH. Radionuclide monitoring of targeted therapy of iodine-negative differentiated thyroid cancer. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2021;29(1): 141–155. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.141-155

For correspondence:
Solodiannykova Oksana Ivanivna
National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine;
33/43, Lomonosova Str., Kyiv, Ukraine, 03022;
e-mail: oik2000@ukr.net

© Solodiannykova O. I., Kmetyuk Ya. V., Danylenko V. V., Sukach H. H., 2021

ABSTRACT
Background. Current management of treating iodine-negative metastases of differentiated thyroid cancer has its features.
In recent years, tyrosine kinase inhibitors (sorafenib, sunitinib) have been registered and indicated to treat refractory forms of differentiated thyroid cancer in Ukraine. However, there were only few studies dealing with cytologic aspects of predicting radioiodine resistance of papillary thyroid cancer, development of radionuclide monitoring and diagnostic algorithm to detect relapses and metastases in patients with iodine-negative forms of differentiated thyroid cancer.
At the same time, scientific and clinical aspects of treatment of radioiodine-resistant differentiated thyroid cancer in Ukrainian oncology and radiology are barely studied.
Thus, the status of treatment and post-therapeutic monitoring of patients with iodine-negative forms of differentiated thyroid cancer, still remains insufficiently studied and requires further scientific and clinical development.
Purpose – develop a technique of treatment of iodine-negative metastases of differentiated thyroid cancer.

Materials and methods. Thirty-eight patients with iodine-negative metastases of differentiated thyroid cancer were provided with treatment, where in 10 patients the efficiency of treatment was assessed by means of whole body scintigraphy with ^{99m}Tc-MIBI, in 10 patients – with ^{99m}Tc-DMCA. In 10 patients the short-term results of treatment with tyrosine kinase inhibitors were evaluated by PET with ^{18}F-FDG. Eight patients represented a group where the bones were affected and treatment was provided by means of radionuclide or external-beam radiotherapy. The average age of patients varied from 43 to 76, the median was 57.8 + 3.9; out of those: 24 women, 14 men. Pathohistologically, papillary cancer was diagnosed in 31, follicular – in 5, papillary-follicular – in 2. The studies were performed by means of the two-detector gamma camera manufactured by Mediso (Hungary) and the single-photon emission computed tomography (SPECT) E. CAM 180, Siemens (Germany). PET/CT were performed on the Biograph-64-TruePoint-Siemens combined tomograph (Germany), according to the guidelines of the European Association of Nuclear Physicians.

Results. Prior to initiating therapy, 10 patients with differentiated thyroid cancer underwent whole body scintigraphy with ^{99m}Tc-MIBI and re-examination in three months in order to assess treatment success.

After diagnostic examination, the patient was prescribed targeted therapy with Nexavar according to the treatment protocol. Regression of the focus in the lungs was achieved within 70 %. Further monitoring of antitumor treatment success was performed by means of whole body scintigraphy with ^{99m}Tc-MIBI.

Ten patients, who had PET/CT with ^{18}F-FDG made before treatment, also underwent targeted therapy by means of Nexavar. Diagnostic scanning with ^{18}F-FDG after therapy revealed decreased functional activity of the lesion in the neck, however no decrease in the dimensions of the lesion was observed.

Conclusions. Treatment of iodine-negative metastases of differentiated thyroid cancer by means of tyrosine kinase inhibitors was accompanied by a decreasing number of metastatic foci and reducing level of their functional activity.

The studies have confirmed the possibility of applying techniques with non-iodine RP (^{99m}Tc-MIBI, ^{99m}Tc-DMCA) to assess the effectiveness of treatment of iodine-negative metastases of differentiated thyroid cancer .

PET/CT with ^{18}F-FDG is a highly informative technique for assessing the effect of tyrosine kinase inhibitors on the functional activity of metastatic foci according to metabolic scans in treatment of iodine-negative metastases of differentiated thyroid cancer.

If there are no positive changes after 3–4 courses, external-beam radiotherapy with total radiation dose of 30–50 Gy is indicated, which is capable of reducing the volume of metastatic foci as well as their metabolic activity.

The social and economic significance of the obtained findings have made it possible to improve the overall and recurrence-free survival rates in the working population of patients with differentiated thyroid cancer and reduce the cost of following-up patients with iodine-negative forms of differentiated thyroid cancer.

Рукопис надійшов *Manuscript was received* 12.01.2021	Отримано після рецензування *Received after review* 05.02.2021	Прийнято до друку *Accepted for printing* 23.02.2021

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Робота виконана в рамках планової науково-дослідної роботи науково-дослідного відділення ядерної медицини Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я «Розробити метод лікування пацієнтів із метастатичним, прогресуючим диференційованим раком щитовидної залози, рефрактерним до радіойодотерапії» (номер державної реєстрації 0111U000376, керівник — доктор медичних наук, професор Солодянникова О. І.).

ВСТУП

Сучасний менеджмент лікування йодонегативних метастазів диференційованого раку щитоподібної залози (ДРЩЗ) має свої особливості. По-перше, це супресивна гормональна терапія тироксином під контролем рівня ТТГ < 0,1 mU/L [1]. По-друге, при необхідності – променеве лікування окремого локуса. При прогресуванні призначається таргетна терапія першої лінії. Контроль за ефективністю лікування здійснюється за допомогою діагностичного дослідження з одержанням зображення кожні 4–6 місяців.

За останні роки в Україні зареєстровані та почали використовуватись у лікуванні рефрактерних форм ДРЩЗ інгібітори тирозинкінази (сорафеніб, сунітиніб). Проте лише в поодиноких дослідженнях вивчались цитологічні аспекти у прогнозуванні радіойодорезистентності папілярного раку щитоподібної залози [2], розроблявся радіонуклідний моніторинг та діагностичний алгоритм для виявлення рецидивів і метастазів у хворих з йодонегативними формами ДРЩЗ [3–6]. У той же час науково-клінічні аспекти лікування радіойодорезистентного диференційованого раку щитоподібної залози в українській онкології та радіології практично не досліджуються.

Слід відзначити, що віддалені метастази діагностуються у 10–15 % хворих на ДРЩЗ. Половина метастазів визначається при первинному обстеженні, інші – при спостереженні з медіаною 3–4 роки; 15 % віддалених метастазів діагностуються більш ніж за 10 років після первинного лікування, що свідчить про необхідність спостереження цих хворих протягом усього життя [7]. Зазвичай віддалені метастази виникають у легенях та кістках, значно рідше, приблизно у 3 % хворих, – у головному мозку, печінці, шкірі [8]. Майже всі хворі з віддаленими метастазами мають високий рівень тиреоглобуліну (ТГ), але з часом у 1/3 пацієнтів формується йодорезистентна форма ДРЩЗ.

Радіойодотерапія є важливім і дієвим компонентом лікування, але вона може ставати неефективною у зв'язку з розвитком резистентності до лікування радіоактивним йодом. Радіойодорезистентність осередків ДРЩЗ тією чи іншою мірою виникає первинно або у процесі лікування у 5–15 % хворих [9]. Розвиток радіойодорезистентності суттєво погіршує прогноз, знижуючи загальну 10-річну виживаність до 10 %. Виживаність хворих на радіойодорезистентний ДРЩЗ із віддаленими метастазами складає 2,5–3,5 року [10].

Щодо лікування йодонегативних форм ДРЩЗ, досліджуються можливості хіміотерапії. У літературних

Connection with scientific programs, plans and topics

The study has been carried out within the scope of the planned research project of Nuclear Medicine Research Unit of National Cancer Institute of Ministry of Health of Ukraine "Develop a technique for treating patients with metastatic, progressive differentiated thyroid cancer refractory to radioiodine therapy" (state registration No 0111U000376).

INTRODUCTION

Current management of treating iodine-negative metastases of differentiated thyroid cancer has its features. First, it is suppressive hormone therapy with thyroxine along with TSH levels < 0.1 mU/L control [1]. Secondly, where applicable, it is radiotherapy of a single locus. For progressive scenarios, frontline targeted therapy is prescribed. The treatment success is monitored by means of diagnostic study with obtaining images every 4–6 months.

In recent years, tyrosine kinase inhibitors (sorafenib, sunitinib) have been registered and indicated to treat refractory forms of differentiated thyroid cancer in Ukraine. However, there were only few studies dealing with cytologic aspects of predicting radioiodine resistance of papillary thyroid cancer [2], development of radionuclide monitoring and diagnostic algorithm to detect relapses and metastases in patients with iodine-negative forms of differentiated thyroid cancer [3–6]. At the same time, scientific and clinical aspects of treatment of radioiodine-resistant differentiated thyroid cancer in Ukrainian oncology and radiology are barely studied.

It is worth pointing out that distant metastases are diagnosed in 10–15 % of patients with differentiated thyroid cancer. Half of metastases are detected on initial examination, others – while monitoring with a median of 3–4 years; 15 % of distant metastases are diagnosed more than 10 years after initial treatment necessitating follow-up of these patients throughout life [7]. Distant metastases tend to affect the lungs and bones, less frequently, approx 3 % of patients – the brain, the liver, the skin [8]. Almost all patients with distant metastases have a high level of thyroglobulin (TG), but over time, 1/3 of patients develop an iodine-resistant form of differentiated thyroid cancer.

Radioiodine therapy is an essential and effective component of treatment, but it may become ineffective due to the development of resistance to radioactive iodine treatment. Radioiodine resistance of differentiated thyroid cancer lesions occurs, in a varying degree, initially or during treatment in 5–15 % of patients [9]. The development of radioiodine resistance significantly worsens the prognosis, reducing the overall 10-year survival to 10 %. Survival of patients with radioiodine-resistant differentiated thyroid cancer with distant metastases is 2.5–3.5 years [10].

Regarding the treatment of iodine-negative forms of differentiated thyroid cancer, the capabilities of chemotherapy are being studied. The literature provides the outcomes of administering doxorubicin-cisplatin combination, however, its high toxicity is noted as well [11]. The

джерелах наведені результати використання комбінації доксорубіцин – цисплатин, однак відмічається її висока токсичність [11]. Приведені перші результати клінічних досліджень з застосування молекулярно-таргетних препаратів, деякі з них уже використовуються у схемах лікування рефрактерних форм ДРЩЗ [12–14].

Інноваційним методом є застосування нової таргетної монотерапії протипухлинним препаратом Нексавар® (сорафеніб), інгібітором протеїнкіназ метастазів ДРЩЗ, які за результатами сканування з ^{131}I-NaI є нечутливими до радіойодотерапії.

Згідно з результатами багатоцентрових клінічних досліджень, Нексавар® суттєво знижує ризик прогресування захворювання, що складає 41 % в порівнянні з плацебо. Медіана виживаності без прогресування (ВБП) дорівнює 10,8 міс. у групі сорафенібу (Нексавар®) у порівнянні з 5,8 міс. у групі плацебо. Максимальне зменшення цільової ділянки ураження досягається у 73 % в групі сорафенібу в порівнянні з 27 % при плацебо. Контроль над захворюванням установлюється у 54 % пацієнтів за рахунок стабілізації процесу на фоні нормалізації показників тиреоглобуліну.

Слід також зазначити, що на основі даних доказової медицини (рівень 1-А) препарат Нексавар® (сорафеніб) включений до схеми лікування метастатичного, прогресуючого ДРЩЗ, рефрактерного до лікування радіоактивним йодом у 2014 році у відповідності до Американських рекомендацій Національної загальної онкологічної мережі (NCCN®).

Таким чином, стан проблеми лікування та післятерапевтичного моніторингу пацієнтів із йодонегативними формами ДРЩЗ, на даний час залишається недостатньо вивченим та потребує подальшої науково-клінічної розробки.

Мета роботи – розробити спосіб лікування йодонегативних метастазів диференційованого раку щитоподібної залози.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами було проліковано 38 хворих із йодонегативними метастазами ДРЩЗ, з яких у 10 ефективність лікування оцінювалась за допомогою сцинтиграфії всього тіла (СВТ) з ^{99m}Tc-MIBI, у 10 – з ^{99m}Tc-DMCA. У 10 хворих безпосередні результати лікування інгібіторами тирозинкінази оцінювались за допомогою ПЕТ з ^{18}F-ФДГ. 8 пацієнтів склали групу, у якій відмічалось ураження кісток і лікування здійснювалось за допомогою радіонуклідної та дистанційної променевої терапії. Середній вік пацієнтів коливався від 43 до 76 років, медіана – 57,8 ± 3,9. Із них жінок – 24, чоловіків – 14. Патогістологічно папілярний рак діагностовано у 31, фолікулярний – у 5, папілярно-фолікулярний – у 2.

Лікування та спостереження пацієнтів проводилось за такою схемою.

initial findings of clinical trials on prescribing molecular target drugs are presented; some of them are being already used in treatment schemes for differentiated thyroid cancer refractory forms [12, 13, 14].

An innovative method is targeted monotherapy of differentiated thyroid cancer metastases, which according to scanning with ^{131}I-NaI are not sensitive to radioiodine therapy, with an antitumor drug, protein kinase inhibitor Nexavar® (sorafenib).

According to the findings of multicenter clinical trials, Nexavar® significantly reduces the risk of disease progression, which is 41 % compared to placebo. The median progression-free survival is 10.8 months in the sorafenib group (Nexavar®) compared to 5.8 months in the placebo group. The maximum reduction in the target lesion was achieved in 73 % in the sorafenib group compared to 27 % in placebo. The disease is monitored in 54 % of patients via stabilizing the process in the setting of thyroglobulin level improvement.

It should be emphasized that based on evidence based medicine data (1-A level), Nexavar® (sorafenib) was included in the treatment regimen of metastatic, progressive differentiated thyroid cancer, refractory to radioactive iodine treatment, in 2014 in accordance with the US National Comprehensive Cancer Network (NCCN®).

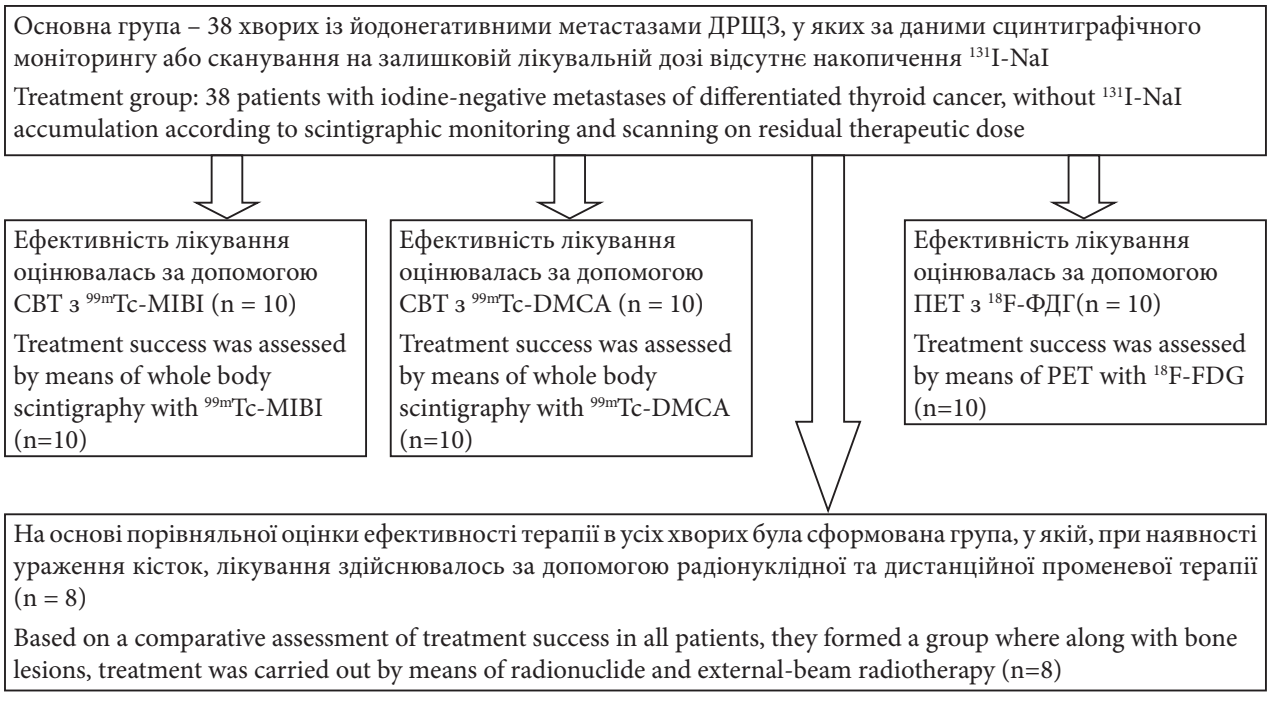
Thus, the treatment and post-therapeutic follow-up of patients with iodine-negative forms of differentiated thyroid cancer is currently insufficiently studied and it requires further scientific and clinical development.

Purpose – to develop a treatment technique for iodine-negative metastases of differentiated thyroid cancer.

MATERIALS AND METHODS

Thirty-eight patients with iodine-negative metastases of differentiated thyroid cancer were provided with treatment, where in 10 patients the efficiency of treatment was assessed by means of whole body scintigraphy with ^{99m}Tc-MIBI, in 10 patients – with ^{99m}Tc-DMCA. In 10 patients the short-term outcomes of treatment with tyrosine kinase inhibitors were evaluated by PET with ^{18}F-FDG. Eight patients represented a group where the bones were affected and treatment was provided by means of radionuclide or external-beam radiotherapy. The average age of patients varied from 43 to 76, the median was 57.8 ± 3.9; out of those: 24 women, 14 men. Pathohistologically, papillary cancer was diagnosed in 31, follicular – in 5, papillary-follicular – in 2.

Treatment and follow-up of patients was provided in accordance with the scheme below.



Методика лікування сорафенібом. Застосування препарату Нексавар® (сорафенібу) як пероральної таргетної монотерапії у пацієнтів із ДРЩЗ, рефрактерним до RIA-терапії, проводиться в дозі 800 мг на добу (2 таб. по 200 мг два рази на добу), що сприяє досягненню позитивного результату лікування з передбачуваним та керованим профілем побічних явищ. Механізм дії препарату Нексавар® базується на тому, що він є інгібітором низки ферментів із групи кіназ, що знижує проліферацію пухлинних клітин *in vitro*. Доведено, що сорафеніб інгібує численні внутрішньоклітинні кінази (c-CRAF, BRAF та мутовану BRAF) та кінази клітинної поверхні (KIT, FLT-3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-β).

Основними критеріями оцінки ефективності препарату були результати сцинтиграфічних досліджень з нейодними РФП та динаміка показників онкомаркера – тиреоглобуліну.

Оцінювання ефективності лікування сорафенібом в першій групі проводилось з ^{99m}Tc-MIBI в індикаторній дозі 450–500 МБк. Препарат вводився внутрішньовенно. Дослідження проводилися на гамма-камері з використанням низькоенергетичного паралельного коліматора високого розділення при налаштуванні на фотопік 140 кеВ і шириною вікна дискримінації 10 %. Запис діагностичного зображення здійснювався через 40–60 хв після внутрішньовенного введення 450–500 МБк з ^{99м}Tc-MIBI з такими параметрами:

– розмір матриці 128 × 128;

– швидкість просування стола, залежно від маси тіла пацієнта становила від 6 до 10 см на хвилину;

– включена функція розпізнавання контуру тіла.

При необхідності здійснювалася планарна прицільна сцинтиграфія з ^{99m}Tc-MIBI з розміром матриці 128 × 128 і набором не менше 250 000 імпульсів на кадр.

У другій групі порівняння ефективність лікування сорафенібом оцінювалась за допомогою сцинтиграфічного зображення, одержаного з ^{99m}Tc- DMCA в індикаторній дозі 450–500 МБк.

Sorafenib treatment. Sorafenib (Nexavar®) as a peroral targeted monotherapy in patients with differentiated thyroid cancer, which is refractory to RIA-therapy, is administered at a dose of 800 mg per day (2 pills, 200 mg each twice per day) contributing to positive response to treatment with predictable and manageable profile of adverse effects.

Nexavar® mechanism is based on being an inhibitor of a number of enzymes from the kinase group reducing tumor cell proliferation in vitro. Sorafenib has been proved to inhibit numerous intracellular kinases (c-CRAF, BRAF and mutated BRAF) and cell surface kinases (KIT, FLT-3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-β).

The essential criteria for evaluating the drug effectiveness were the findings of scintigraphic studies with non-iodine RP (radiopharmaceutical) and changes in tumor marker measures – thyroglobulin.

Sorafenib efficiency in Group 1 was assessed with ^{99m}Tc-MIBI at an indicator dose of 450–500 MBq. The drug was administered intravenously. The studies were performed on a gamma camera applying a low-energy high-resolution parallel collimator being set to 40 keV photo peak and 10 % discrimination window width. The diagnostic image was recorded 40–60 min after intravenous administration of 450–500 MBq with ^{99м}Tc-MIBI following the parameters:

– 128 × 128 matrix dimension;

– the speed of the table, depending on the patient's body weight was from 6 to 10 cm per minute;

– enabled body contour recognition function.

When applicable, planar localized scintigraphy was performed with ^{99м}Tc-MIBI, 128 × 128 matrix dimension and a set of at least 250000 pulses per frame.

In Group 2, sorafenib treatment success was assessed by means of scintigraphic image obtained with ^{99m}Tc-DMCA at an indicator dose of 450–500 MBq.

The obtained data were processed by means of Syngo software (Siemens Healthcare). Computer processing included standard image contrast operations, forming

Отримані дані оброблялись за допомогою комп'ютерного забезпечення «Syngo» (фірма «Siemens Healthcare»). Комп'ютерна обробка включала стандартні операції контрастування зображень, побудову «зон інтересу», кривих «активність – час», визначення коефіцієнтів відносного накопичення РФП «осередок / фон». Побудова кривих «активність – час» дозволяла виявити оптимальні інтервали для сумації кадрів, а проведення статичної сцинтиграфії в декількох проекціях або ОФЕКТ – підвищити точність топографічної діагностики.

Коефіцієнт відносного накопичення РФП в метастатичних осередках визначався за формулою:

$$P = \frac{N_T\ 100}{N_F}$$

де Р – коефіцієнт відносного накопичення РФП у метастатичних осередках, %;

N_T – кількість імпульсів на один піксель у «зоні інтересу», побудованої на осередку метастазу;

N_F – кількість імпульсів на один піксель у «зоні інтересу», побудованої на симетричній ділянці нормальної тканини.

Усі радіонуклідні дослідження виконувалась на двохдетекторній гамма-камері фірми «Mediso» (Угорщина) та однофотонному емісійному комп'ютерному томографі (ОФЕКТ) «E. CAM 180» фірми «Siemens» (ФРН).

У третій групі порівняння ефективності лікування сорафенібом проводилось за допомогою ПЕТ/КТ-обстеження.

Перед дослідженням проводиться контроль рівня глюкози крові та лише після встановлення допустимих значень < 11 ммоль/л або < 200 мг/дл, дослідження ПЕТ з ^{18}F-ФДГ могло бути виконаним. Якщо рівень глюкози в плазмі крові становить > 11 ммоль/л, дослідження має бути перенесене. Аналіз крові на глюкозу повинен виконуватися за допомогою каліброваного і затвердженого методу, оскільки використовується як поправка при визначенні рівня накопичення РФП. Для клінічних досліджень рекомендовані верхні показники рівня глюкози від 7 до 8,3 ммоль/л.

Дозування РФП здійснюється стандартним методом, виходячи з маси тіла пацієнта. Введення препарату проводилось внутрішньовенно з подальшим промиванням місця ін'єкції 10 мл фізіологічного розчину.

Під час ін'єкції ^{18}F-ФДГ і подальшої фази поглинання РФП пацієнт повинен сидіти або лежати спокійно, щоб мінімізувати накопичення ^{18}F-ФДГ у м'язах. З метою мінімізації накопичення ^{18}F-ФДГ в бурій жировій тканині пацієнт має весь час перебувати в теплому приміщенні.

Серед пролікованих не було хворих із цукровим діабетом (ЦД), які потребують особливого протоколу дослідження.

Значення активності ^{18}F-ФДГ визначаються за типом сканування та розраховуються згідно з масою тіла. Так, у разі 2D сканування – 5 МБк/кг маси тіла, у випадку 3D сканування – 2,5 МБк/кг маси тіла. У середньому при вазі 75–80 кг і введеній активності

"regions of interest", "activity-time" curves, assessing the coefficients of relative accumulation of RP "lesion/background". Forming "activity-time" made it possible to reveal optimal intervals for summation of frames, while static scintigraphy in several projections or SPECT was capable of increasing accuracy of topographic diagnosis.

The coefficient of relative accumulation of RP in metastatic lesions was calculated according to the formula:

$$P = \frac{N_T\ 100}{N_F}$$

where P − coefficient of relative accumulation of RP in metastatic lesions, %;

N_T – the number of impulses per pixel in "region of interest", formed on the metastatic lesion;

N_F – the number of impulses per pixel in "region of interest", formed on the symmetric region of the healthy tissue.

All radionuclide studies were performed by means of the two-detector gamma camera manufactured by Mediso (Hungary) and the single-photon emission computed tomography (SPECT) E. CAM 180, Siemens (Germany).

In treatment Group 3, sorafenib therapy success was assessed by means of PET/CT.

Blood glucose levels were monitored prior to the study, and only after acceptable values <11 mmol/L or <200 mg/dL, PET with ^{8}F-FDG could be performed. If plasma glucose level is > 11 mmol/l, the study should be postponed. Blood glucose testing should be carried out by means of calibrated and approved method, since it is used as an adjustment in assessing the level of RP accumulation. Upper glucose levels from 7 to 8.3 mmol/L are recommended for clinical trials.

RP dosing is carried out by the standard method depending on the patient's weight. The drug was administered intravenously, followed by rinsing the injection site with 10 ml of saline.

During ^{18}F-FDG injecting and further RP absorption phase, a patient should sit or lie still to minimize ^{18}F-FDG accumulation in the muscles. In order to minimize ^{18}F-FDG accumulation in the "brown adipose tissue", a patient should be in a warm room.

Among those patients who underwent treatment, there were no patients with diabetes mellitus (DM) who needed a special examination protocol.

The values of ^{18}F-FDG activity are assessed by scanning pattern and calculated according to body weight. Thus, when 2D scanning – 5 MBq/g of body weight, 3D scanning – 2.5 MBq/kg of body weight. On average, having the weight of 75–80 kg along with 180 MBq of administered activity, the effective radiation PET dose will be approx 6–11 mSv. The part of ^{18}F-FDG is about 3–4 mSv, the rest is CT-related.

The recommended interval between ^{18}F-FDG administration and the onset of scanning is 60 minutes. Changes in the time interval have to be clearly recorded, since it does influence the measurement of RP accumulation values.

The standardized accumulation value of ^{18}F-FDG (SUV) was used as a supplement to the visual assessment and was calculated by the formula:

180 МБк, ефективна доза опромінення при ПЕТ-дослідженні складе близько 6–11 мЗв. Складова від ^{18}F-ФДГ дорівнює близько 3–4 мЗв, решта відноситься до КТ.

Рекомендований інтервал між часом введення ^{18}F-ФДГ та початком сканування складає 60 хвилин. Зміни часового інтервалу повинні чітко фіксуватися, оскільки від цього залежить вимірювання значень накопичення РФП.

Стандартизоване значення накопичення ^{18}F-ФДГ (SUV) використовувалось як додаток до візуальної оцінки і розраховувалось за формулою:

$$SUV = \frac{Act_{voi}\ (kBq/ml)}{Act_{administered}\ (MBq)/BW(kg)},$$

де Act_{voi} – активність, виміряна в об'ємі інтересу,

$Act_{administered}$ – введена активність із поправкою на фізичний розпад ^{18}F-ФДГ, BW – маса тіла.

При виконанні ПЕТ/КТ враховувалось, що між попереднім діагностичним обстеженням чи курсом лікування має бути певний інтервал – не менше 21 дня.

Статистична обробка отриманих даних виконувалась за допомогою пакетів програм «Axum v 5.0», «Statistica v 5.0».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До початку терапії 10 хворим із ДРЩЗ була проведена СВТ з ^{99m}Tc-MIBI і повторне дослідження через три місяці з метою оцінки ефективності лікування.

Наводимо клінічний приклад СВТ з ^{99m}Tc-MIBI у пацієнта з ДРЩЗ та йодорефрактерністю за результатами останніх постлікувальних сканувань. (рис. 1).

$$SUV = \frac{Act_{voi}\ (kBq/ml)}{Act_{administered}\ (MBq)/BW(kg)},$$

where Act_{voi} – activity measured in the volume of interest,

$Act_{administered}$ – administered activity adjusted to physical destruction of ^{18}F-FDG, BW – body weight.

When performing PET/CT, it was taken into account that there should be a certain interval of at least 21 days between the previous diagnostic examination or the course of treatment.

The obtained data were statistically processed by means of Axum v 5.0, Statistica v 5.0 software packages.

RESULTS AND DISCUSSION

Prior to initiating therapy, 10 patients with differentiated thyroid cancer underwent whole body scintigraphy with ^{99m}Tc-MIBI and re-examination in three months in order to assess treatment success.

The figure below represents a clinical example of whole body scintigraphy with ^{99m}Tc-MIBI in a patient with differentiated thyroid cancer and iodine refractoriness

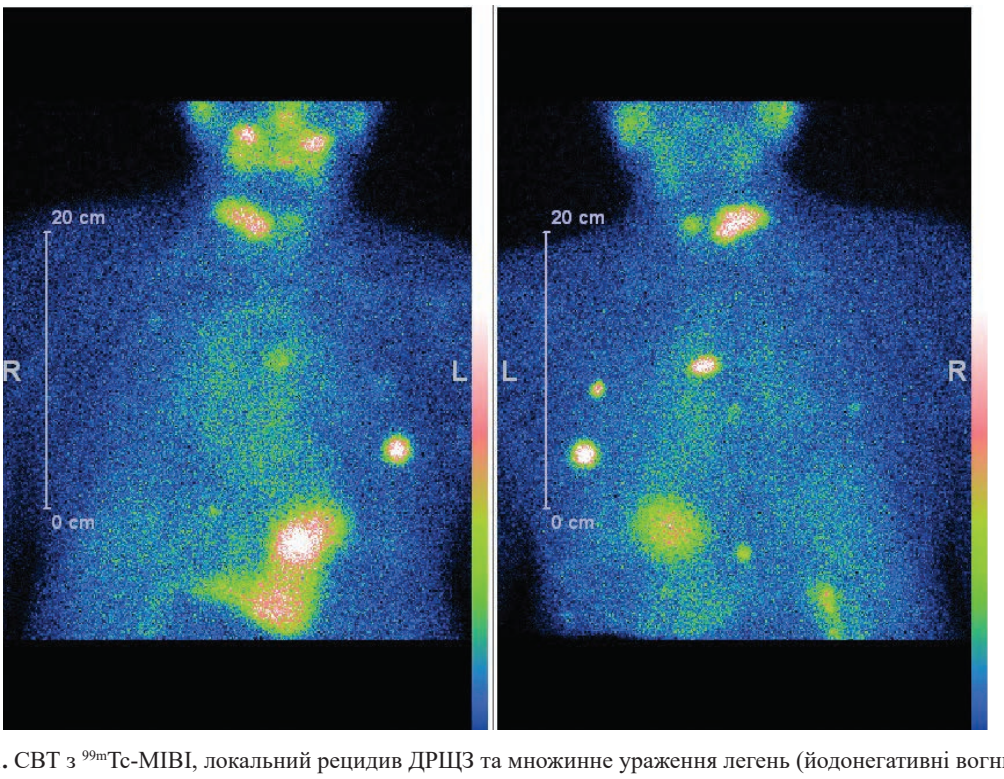


Рис. 1. СВТ з ^{99m}Tc-MIBI, локальний рецидив ДРЩЗ та множинне ураження легень (йодонегативні вогнища)

Fig. 1. Whole body scintigraphy with ^{99m}Tc-MIBI, local relapse of differentiated thyroid cancer and multiple lung lesions (iodine-negative foci)

На сцинтиграфічному планарному зображенні з ^{99m}Tc-MIBI в передній та задній проекціях візуалізуються множинні вогнища ураження легень при первинному диференційованому йодонегативному раку щитоподібної залози.

Після проведення діагностичного обстеження пацієнту була призначена таргетна терапія препаратом Нексавар згідно з протоколом лікування. Була досягнута регресія вогнища в легенях у межах 70 % (рис. 2). Подальший моніторинг ефективності протипухлинного лікування проводився за допомогою СВТ з ^{99m}Tc-MIBI.

Multiple foci of pulmonary involvement in primary differentiated iodine-negative thyroid cancer are visible on the scintigraphic planar image with ^{99m}Tc-MIBI in anterior and posterior projections.

After diagnostic examination, the patient was prescribed targeted therapy with Nexavar according to the treatment protocol. Regression of the focus in the lungs was achieved within 70 % (Fig. 2). Further monitoring of antitumor treatment success was performed by means of whole body scintigraphy with ^{99m}Tc-MIBI.

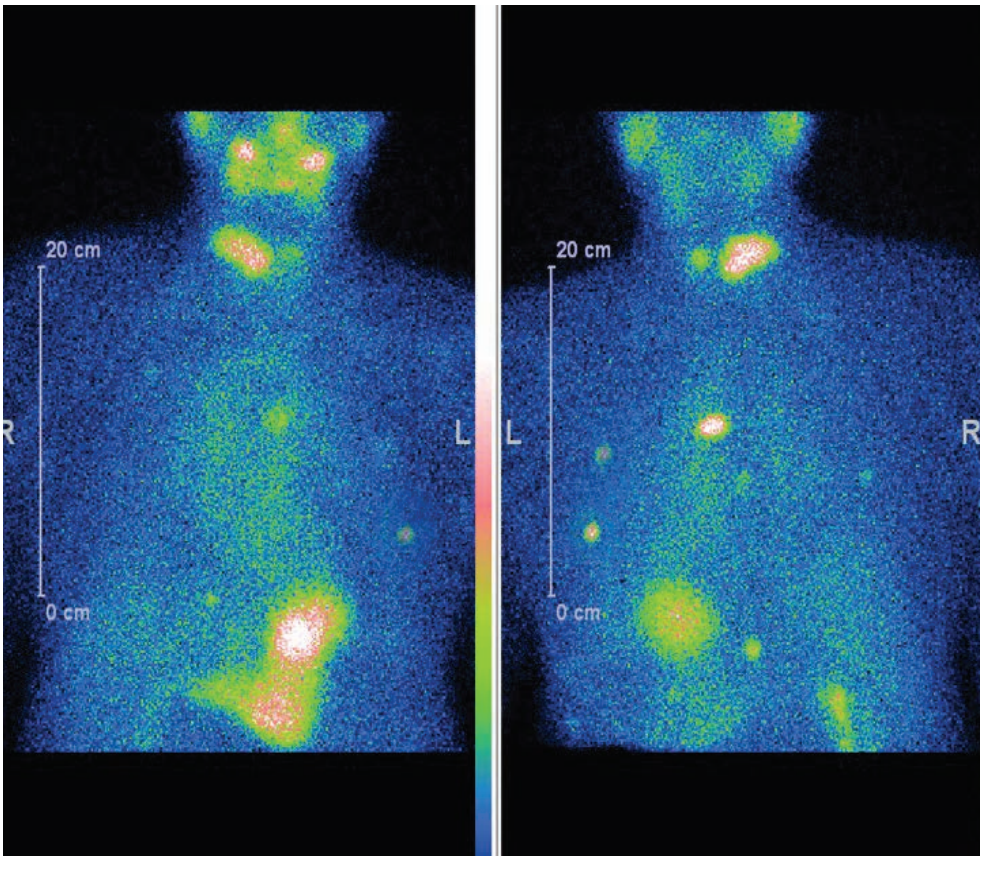


Рис. 2. СВТ з ^{99m}Tc-MIBI, локальний рецидив ДРЩЗ та множинне ураження легень (йодонегативні вогнища) після таргетної терапії

Fig. 2. Whole body scintigraphy with ^{99m}Tc-MIBI, local relapse of differentiated thyroid cancer and multiple lung lesions (iodine-negative foci) after targeted therapy

Як видно з рис. 2, після таргетної терапії на сцинтиграфічному зображенні відмічається зменшення функціональної активності метастатичних вогнищ.

10 пацієнтів, яким до лікування було проведене дослідження ПЕТ/КТ з ^{18}F-ФДГ, також були пролікувані за допомогою таргетної терапії препаратом Нексавар®.

Як ілюстрацію наводимо клінічні випадки проведення ПЕТ/КТ з ^{18}F-ФДГ у пацієнтів із йодонегативними вогнищами ДРЩЗ із метою діагностики та постлікувального моніторингу.

Хворий А. папілярний рак ЩЗ, 4 курси РЙТ, відсутність накопичення ^{131}I-NaI на постлікувальному скані після 3 курсу. За даними УЗД та КТ обстеження – підозра на можливі вогнища в ділянці шиї та легень. Хворому призначена ПЕТ/КТ з ^{18}F-ФДГ (рис. 3, 4).

As Figure 2 shows, there is decreasing functional activity of metastatic foci after targeted therapy on the scintigraphic image.

Ten patients, who had PET/CT with ^{18}F-FDG made before treatment, also underwent targeted therapy by means of Nexavar.

As an example here are case reports of PET/CT with ^{18}F-FDG in patients with iodine-negative foci of differentiated thyroid cancer aimed at diagnosing and post-treatment monitoring.

A patient A., papillary thyroid cancer, 4 courses of radioactive iodine therapy, no ^{131}I-NaI accumulation on post-treatment scan after course 3. According to ultrasound and CT: suspected possible foci in the neck and lungs. The patient was prescribed PET/CT with ^{18}F-FDG (Fig. 3, 4).



Рис. 3. ПЕТ/КТ з ^{18}F-ФДГ. Візуалізується вогнище гіперфіксації 18F-ФДГ у надключичній ділянці справа
Fig. 3. PET/CT with ^{18}F-FDG. Visible focus of 18F-FDG hyperfixation in the supraclavicular region on the right

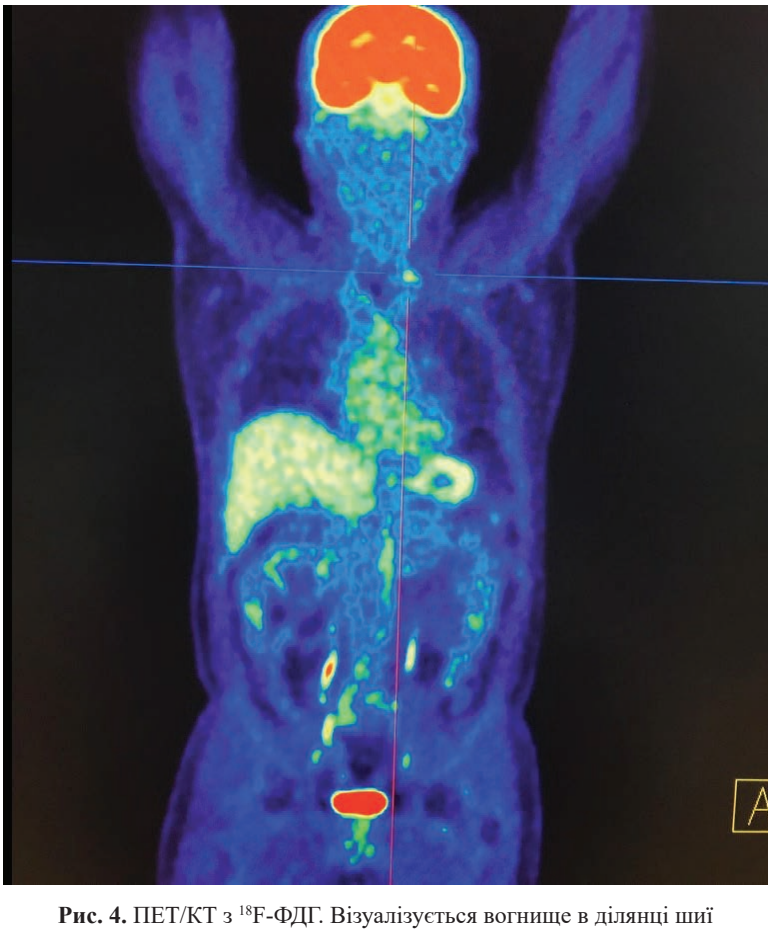


Рис. 4. ПЕТ/КТ з ^{18}F-ФДГ. Візуалізується вогнище в ділянці шиї
Fig. 4. PET/CT with ^{18}F-FDG. Visible focus in the neck region

За даними ПЕТ/КТ з ^{18}F-ФДГ у даного пацієнта підтверджена наявність вогнища гіперфіксації РФП у ділянці шиї, у той же час не виявлено ознак пролонгації процесу в легенях. Вірогідно, вогнища, знайдені за даними КТ, відповідають фіброзним змінам після перенесених запальних процесів.

Після проведення діагностичного обстеження пацієнту була призначена таргетна терапія препаратом Нексавар® згідно з протоколом лікування.

Діагностичне сканування з ^{18}F-ФДГ виявило зниження функціональної активності вогнища в ділянці шиї (SUV – від 6,9 до 4,2). Зменшення розміру вогнища не спостерігалось (рис. 5).

According to PET/CT with ^{18}F-FDG, this patient was confirmed to have foci of RP hyperfixation in the neck, at the same time no signs of prolongation of the process in the lungs. Probably, the detected foci correspond to fibrotic changes after prior inflammatory processes according to CT.

After diagnostic examination, the patient was prescribed targeted therapy with Nexavar according to the treatment protocol.

Diagnostic scanning with ^{18}F-FDG revealed decreasing functional activity of the focus in the neck (SUV – from 6.9 to 4.2). No reduced dimensions of the lesion were observed (Fig. 5).

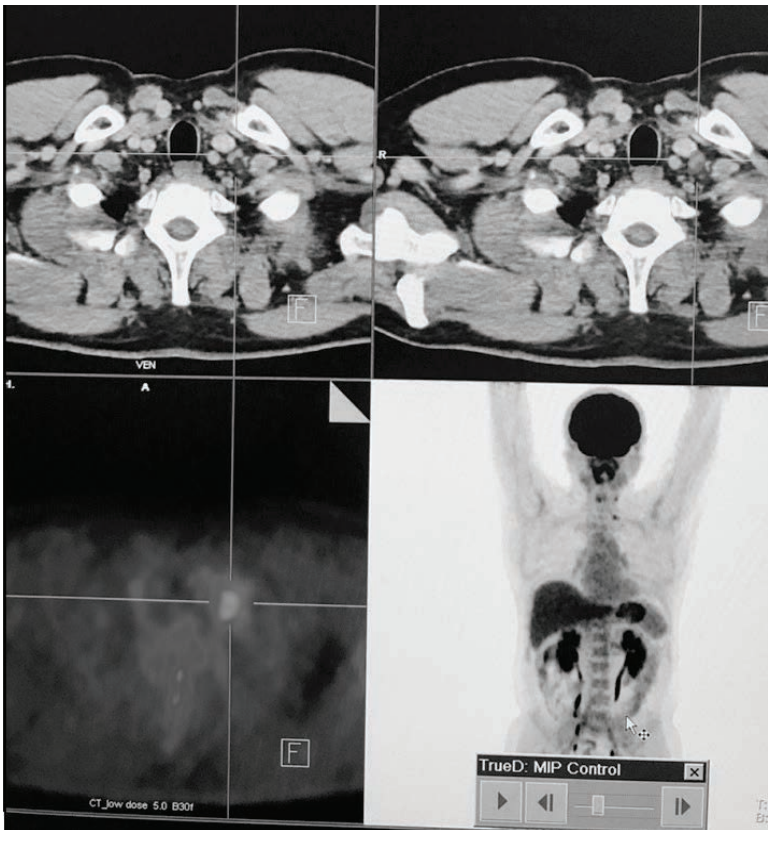


Рис. 5. ПЕТ/КТ з ^{18}F-ФДГ. Вогнище гіперфіксації 18F-ФДГ у надключичній ділянці справа, метаболічне зображення після проведення таргетної терапії

Fig. 5. PET/CT with ^{18}F-FDG. A focus of 18F-FDG hyperfixation in the supraclavicular region on the right, metabolic image after targeted therapy

У пацієнта Б. з фолікулярною формою ДРЩЗ на постлікувальному скані після 5 курсу РЙТ відмічалась відсутність накопичення ^{131}I-NaI. При цьому за даними КТ та високими значеннями ТГ можна було передбачити можливість метастазування. Хворому була рекомендована ПЕТ/КТ з ^{18}F-ФДГ (рис. 6).

На КТ-зображенні відмічається чітке вогнище в лівій легені, яке співпадає при накладанні метаболічного ПЕТ-скану. Інші дрібні вогнища відповідають фіброзним та кальцинатним утворенням.

Таким чином, на етапі одержання структурного зображення вже була одержана інформація про наявність метастатичного вогнища в легені, яка була підтверджена за допомогою 3D-трансформації (рис. 7).

A patient B. with follicular differentiated thyroid cancer showed no ^{131}I-NaI accumulation on post-treatment scan after course 5 of radioactive iodine therapy. At the same time, according to CT and high TG values, the probability of metastasis could be predicted. The patient was recommended PET/CT with ^{18}F-FDG (Fig. 6).

The CT image shows a clear focus in the left lung coinciding when a metabolic PET scan overlaps. Other small foci correspond to fibrous and calcified formations.

Thus, at the stage of obtaining a structural image, there were already available data on a metastatic lesion in the lung confirmed by 3D transformation (Fig. 7).

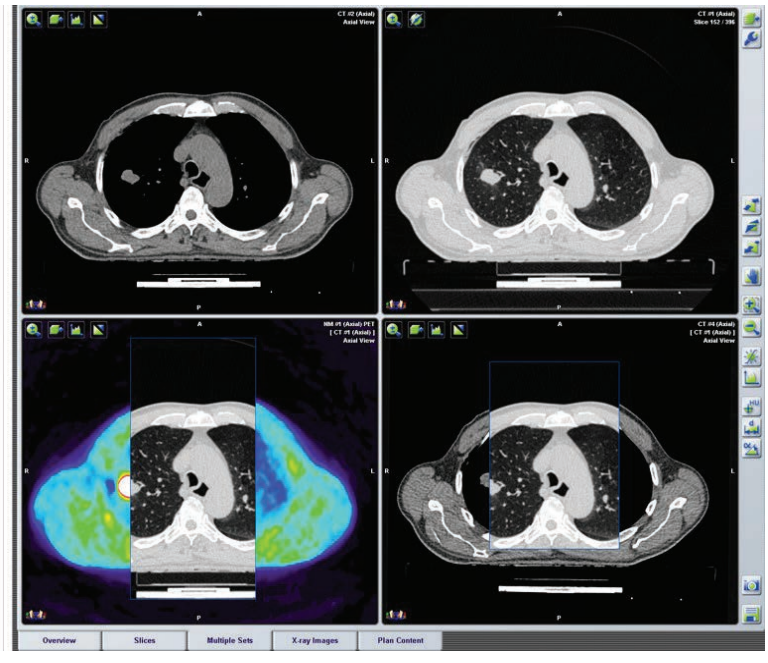


Рис. 6. ПЕТ/КТ з ^{18}F-ФДГ. Візуалізується вогнище в лівій легені
Fig. 6. PET CT with ^{18}F-FDG. Visible focus in the left lung

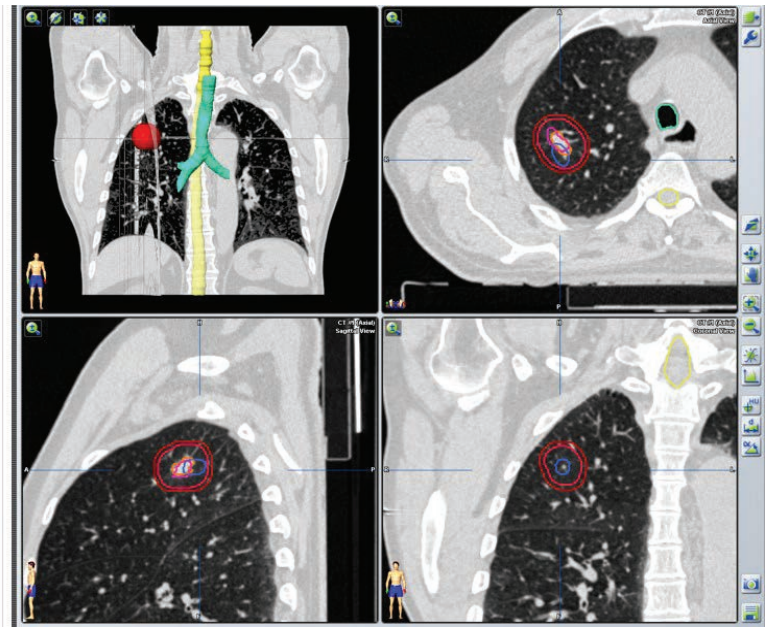


Рис. 7. Трансформація зображення – метастатичне вогнище в легені
Fig. 7. Image transformation – metastatic focus in the lungs

Наступним етапом була таргетна терапія йодонегативного метастатичного вогнища в легені. Для оцінки результативності лікування була проведена ПЕТ/КТ з ^{18}F-ФДГ. За даними метаболічного сканування, достовірних змін як щодо розмірів вогнища, так і ступеня його функціональної активності не виявлено.

У 8 пацієнтів після проведення таргетної терапії залишалися вогнища, які продовжували накопичувати нейодний РФП при діагностичному скануванні. Цим хворим була рекомендована дистанційна променева терапія, під час якої пацієнти одержали сумарну

The following step was targeted therapy of iodine-negative metastatic foci in the lung. To assess treatment success, PET/CT with ^{18}F-FDG was performed. According to the metabolic scan, no significant changes in terms of the dimensions of the focus as well as its functional activity were detected.

Eight patients after targeted therapy showed foci further accumulating non-iodine RP on the diagnostic scan. These patients were recommended external-beam radiotherapy, during which patients received a total focal dose of 30 Gy, 3 Gy for 10 fractions. The treatment effect was evident during the 4–5 fraction of irradiation.

вогнищеву дозу 30 Гр, по 3 Гр за 10 фракцій. Ефект лікування проявився під час проведення 4–5 фракції опромінення.

Через 3 місяці після дистанційної променевої терапії на остеосцинтиграфії з нейодним радіофармпрепаратом ^{99m}Tc-MIBI відмічалось значне зниження процента накопичення препарату. У 5 хворих відсоток зменшення накопичення РФП склав більше 45 %. Разом з цим, у 6 хворих больовий синдром був відсутнім, у 2 – помірно зниженим.

Таким чином, проведення досліджень з одержанням метаболічних зображень у пацієнтів з йодонегативною формою ДРЩЗ до та після проведення таргетної та дистанційної променевої терапії дозволило оцінити її ефективність, як за розмірами метастатичного вогнища, так і рівнем його функціональної активності.

ВИСНОВКИ

1. Лікування йодонегативних метастазів ДРЩЗ за допомогою інгібіторів тирозинкінази супроводжувалось зменшенням кількості метастатичних вогнищ та зниженням рівня їх функціональної активності.

2. Проведені дослідження підтвердили можливість використання методик із нейодними РФП (^{99m}Tc-MIBI, ^{99m}Tc-DMCA) для оцінки ефективності лікування йодонегативних метастазів ДРЩЗ.

3. ПЕТ/КТ з ^{18}F-ФДГ є високоінформативною методикою для оцінки впливу інгібіторів тирозинкінази на функціональну активність метастатичних вогнищ за даними метаболічного сканування при лікуванні йодонегативних метастазів ДРЩЗ.

4. При відсутності позитивної динаміки після 3–4 курсів показано застосування дистанційної променевої терапії з СОД 30–50 Гр, яка дозволяє зменшити об'єм метастатичних осередків та знизити їх метаболічну активність.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Rothenberg S. M., McFadden D. G., Palmer E. L. Redifferentiation of iodine-refractory BRAF V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib. *Clinical cancer research*. 2014. DOI: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2915
2. Зелінська Г. В., Кулініченко Г. М., Устименко Г. Я. Субклональна структура популяції тироцитів радіойодрефрактерних та радіойодчутливих метастазів папілярного раку щитоподібної залози. *Український радіологічний журнал*. 2016. № 3. С. 15–18.
3. Ozkan G., Aras N. O., Kucuk Ozkan E. Correlation 18F-FDG PET/CT findings with histopathological results in differentiated thyroid cancer patients who have increased thyroglobulin or antithyroglobulin antibody levels and negative 131I whole-body scan results. *Clinical nuclear medicine*. 2013. Vol. 38. P. 326–331. DOI: https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e318286827b
4. Trubek T., Kowalska A., Lesiak J. et al. The role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography

Three months after external-beam radiotherapy, osteoscintigraphy with non-iodine radiopharmaceutical ^{99m}Tc-MIBI showed a significant reduction in the percentage of drug accumulation. In 5 patients, the reduction percentage of RP accumulation was more than 45 %. At the same time, in 6 patients the pain syndrome was absent, in 2 patients – moderately reduced.

Therefore, studies with metabolic images in patients with iodine-negative form of differentiated thyroid cancer before and after targeted therapy and external-beam radiotherapy have made it possible to assess its effectiveness in terms of the dimensions of the metastatic focus as well as the level of its functional activity.

CONCLUSIONS

1. Treatment of iodine-negative metastases of differentiated thyroid cancer by means of tyrosine kinase inhibitors was accompanied by a decreasing number of metastatic foci and reducing level of their functional activity.

2. The studies have confirmed the possibility of applying techniques with non-iodine RP (^{99m}Tc-MIBI, ^{99m}Tc-DMCA) to assess the effectiveness of treatment of iodine-negative metastases of differentiated thyroid cancer .

3. PET/CT with ^{18}F-FDG is a highly informative technique for assessing the effect of tyrosine kinase inhibitors on the functional activity of metastatic foci according to metabolic scans in treatment of iodine-negative metastases of differentiated thyroid cancer.

4. If there are no positive changes after 3–4 courses, external-beam radiotherapy with total radiation dose of 30–50 Gy is indicated, which is capable of reducing the volume of metastatic foci as well as their metabolic activity.

REFERENCES

1. Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer EL. Redifferentiation of iodine-refractory BRAF V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib. *Clinical cancer research*. 2014. (In English). DOI: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2915
2. Zelinska GV, Kulinichenko GM, Ustimenko GYa. Subclonal structure of thyrocyte population of radioiodine-refractory and radiosensitive metastases of papillary thyroid cancer. *Ukrainian Radiological*. 2016;3:15–8. (In Ukrainian).
3. Ozkan G, Aras NO, Kucuk Ozkan E. Correlation 18F-FDG PET/CT findings with histopathological results in differentiated thyroid cancer patients who have increased thyroglobulin or antithyroglobulin antibody levels and negative 131I whole-body scan results. *Clinical nuclear medicine*. 2013;38:326–31. (In English). DOI: https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e318286827b
4. Trubek T, Kowalska A, Lesiak J et al. The role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with suspected recurrence or

in patients with suspected recurrence or metastatic differentiated thyroid carcinoma with elevated serum thyroglobulin and negative I-131 whole body scan. *Nuclear medicine review. Central & Eastern Europe*. 2014. Vol. 17, № 2. P. 87–93. DOI: https://doi.org/10.5603/NMR.2014.0023

5. Rosenbaum-Krumme S. J., Gorges R., Bockish A. et al. 18FDG-PET/CT changes therapy in high-risk DTC after first radioiodine. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012. Vol. 39. P. 1373–1380. DOI: https://doi.org/10.1007/s00259-012-2065-4
6. Avram A. M. Radioiodine scintigraphy with SPECT/KT: an important diagnostic tool for thyroid cancer staging and risk stratification. *Journal of nuclear medicine technology*. 2012. Vol. 53. P. 754–764. DOI: https://doi.org/10.2967/jnumed.111.104133
7. Amin A., Badwey A., Al-Fatah S. Differentiated thyroid carcinoma: an analysis of 249 patients undergoing therapy and aftercare at a single institution. *Clinical nuclear medicine.* 2014. Vol. 39. P. 142–146. DOI: https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000000324
8. Eustatia-Rutten C. F., Corssmith E. P., Biermasz N. R. et al. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006. Vol. 91. P. 313–319. DOI: https://doi.org/10.1210/jc.2005-1322
9. Durante C., Haddy N., Baudin E. et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006. Vol. 91. P. 2892–2899. DOI: https://doi.org/10.1210/jc.2005-2838
10. Муфазалов Ф. Ф., Шарипова Н. С. Современное состояние проблемы лечения резистентного к радиоактивному йоду дифференцированного рака щитовидной железы и клинический случай успешного лечения сорафенибом. *Злокачественные опухоли*. 2015. № 3. С. 24–32.
11. Schlumberger M., Tahara M. et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015. Vol. 372. P. 620–629. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406470
12. Czepczyriski R., Gryczyriska M., Ruchala M. 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC in the diagnosis of differentiated thyroid carcinoma refractory to radioiodine treatment. *Nuclear medicine review. Central & Eastern Europe*. 2016. Vol. 19(2). P. 67–73. DOI: https://doi.org/10.5603/NMR.2016.0015
13. Bannas T., Derlin T., Groth M. et al. Can (18)F-FDG PET/CT be generally recommended in patients with differentiated thyroid carcinoma and elevated thyroglobulin levels but negative 131I whole-body scan? *Annals of nuclear medicine*. 2012. Vol. 26. P. 77–85. DOI: https://doi.org/10.1007/s12149-011-0545-4
14. Schlumberger M., Brose M. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *The lancet. Diabetes & endocrinology.* 2014. Vol. 2. P. 356–358. DOI: https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70215-8

metastatic differentiated thyroid carcinoma with elevated serum thyroglobulin and negative I-131 whole body scan. *Nuclear medicine review. Central & Eastern Europe*. 2014;17(2):87–93. (In English). DOI: https://doi.org/10.5603/NMR.2014.0023

5. Rosenbaum-Krumme SJ, Gorges R, Bockish A et al. 18FDG-PET/CT changes therapy in high-risk DTC after first radioiodine. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012;39:1373–80. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s00259-012-2065-4
6. Avram AM. Radioiodine scintigraphy with SPECT/KT: an important diagnostic tool for thyroid cancer staging and risk stratification. *Journal of nuclear medicine technology*. 2012;53:754–64. (In English). DOI: https://doi.org/10.2967/jnumed.111.104133
7. Amin A, Badwey A, Al-Fatah S. Differentiated thyroid carcinoma: an analysis of 249 patients undergoing therapy and aftercare at a single institution. *Clinical nuclear medicine.* 2014;39:142–6. (In English). DOI: https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000000324
8. Eustatia-Rutten CF, Corssmith EP, Biermasz NR et al. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91:313–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1210/jc.2005-1322
9. Durante C, Haddy N, Baudin E et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91:2892–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1210/jc.2005-2838
10. Mufazalov FF, Sharipova NS. The current state of the problem of treatment of differentiated thyroid cancer resistant to radioactive iodine and a clinical case of successful treatment with sorafenib. *Malignant tumors*. 2015;3:24–32. (In Russian).
11. Schlumberger M, Tahara M et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;372:620–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406470
12. Czepczyriski R, Gryczyriska M, Ruchala M. 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC in the diagnosis of differentiated thyroid carcinoma refractory to radioiodine treatment. *Nuclear medicine review. Central & Eastern Europe*. 2016;19(2):67–73. (In English). DOI: https://doi.org/10.5603/NMR.2016.0015
13. Bannas T, Derlin T., Groth M et al. Can (18)F-FDG PET/CT be generally recommended in patients with differentiated thyroid carcinoma and elevated thyroglobulin levels but negative 131I whole-body scan? *Annals of nuclear medicine*. 2012;26:77–85. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s12149-011-0545-4
14. Schlumberger M, Brose M. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *The lancet. Diabetes & endocrinology*. 2014;2:356–8. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70215-8

Перспективи подальших досліджень

Планується розробити метод лікування пацієнтів з метастатичним, прогресуючим диференційованим раком щитоподібної залози, рефрактерним до лікування радіоактивним йодом, з використанням можливостей як таргетної, так і променевої терапії**.**

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування

Робота фінансується видатками Державного бюджету України.

Prospects for further research

Developing a treatment technique for patients with metastatic, progressive differentiated thyroid cancer which is refractory to treatment with radioactive iodine, using the possibilities of both targeted and radiation therapy.

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest.

Funding information

The study is financed by the State Budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Солодянникова Оксана Іванівна — доктор медичних наук, професор, завідувач науково-дослідного відділення ядерної медицини Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України; вул. Ломоносова буд. 33/43, м. Київ, Україна, 03022;
e-mail: oik2000@ukr.net
моб.: +38 (050) 961-46-72.
Внесок автора: *розробка концепції дослідження, загальне керівництво проведенням дослідження.*

Кметюк Ярослав Володимирович – кандидат медичних наук, директор Всеукраїнського центру радіохірургії при лікарні «Феофанія» Державного управління справами; вул. Академіка Заболотного, буд. 21, Київ, Україна, 03143;
e-mail: k.yaroslav@ gmail.com
моб. +38 (050) 373-60-03.
Внесок автора: *збір, обробка, аналіз інформації.*

Даниленко Вікторія Вікторівна – науковий співробітник науково-дослідного відділення ядерної медицини Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України; вул. Ломоносова, буд. 33/43, м. Київ, Україна, 03022;
e-mail: vpribluda@ukr.net
моб. +38 (098) 287-16-87.
Внесок автора: *збір, обробка, аналіз інформації.*

Сукач Георгій Георгійович – кандидат медичних наук, завідувач клінічного відділення радіонуклідної діагностики та терапії Національний інститут раку Міністерства охорони здоров'я України; вул. Ломоносова, буд. 33/43, м. Київ, Україна, 03022;
e-mail: hornett.sukach13@gmail.com
моб. +38 (067) 135-55-56.
Внесок автора: *статистичне опрацювання отриманих даних, написання тексту статті.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Solodiannykova Oksana Ivanivna – Doctor of Medical Science, Professor, Head of Nuclear Medicine Research Unit of National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine; 33/43, Lomonosova Str., Kyiv, Ukraine, 03022;
e-mail: oik2000@ukr.net
tel.: +38 (050) 961-46-72.
Author contributions: *Study concept development, general management of the study.*

Kmetyuk Yaroslav Volodymyrovych – Candidate of Medical Science, Director of All-Ukrainian Center for Radiosurgery of the Feofania Clinical Hospital of State Management of Affairs; 21, Akademika Zabolotnoho Str., Kyiv, Ukraine, 03143;
e-mail: k.yaroslav@gmail.com
tel.: +38 (050) 373-60-03.
Author contributions: *Collecting, processing and analyzing information.*

Danylenko Viktoriya Viktorivna – Researcher of Nuclear Medicine Research Unit of National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine; 33/43, Lomonosova Str., Kyiv, Ukraine, 03022;
e-mail: vpribluda@ukr.net
tel.: +38 (098) 287-16-87.
Author contributions: *Collecting, processing and analyzing information.*

Sukach Heorhii Heorhiiovych – Candidate of Medical Science, Head of Clinical Department of Radionuclide Diagnosis and Therapy of National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine; 33/43, Lomonosova Str., Kyiv, Ukraine, 03022;
e-mail: hornett.sukach13@gmail.com
tel.: +38 (067) 135-55-56.
Author contributions: *Statistical processing the obtained data, writing the article.*

Редактор випуску *Т. Г. Золотарьова*
Технічний редактор *М. В. Олексюк*

Формат 60×84 1/8. Ум. друк. арк. 18,13.
Наклад 100 пр. Зам. № 579.

Виготовлювач:
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.

Issue Editor *T. G. Zolotarova*
Technical Editor *M. V. Oleksiuk*

Format 60×84 1/8. Conventional printed sheets 18,13.
An edition of one hundred copies. Order № 579.

Manufactured by:
Zoloti Storinky LLC
28 Marshala Bazhanova Street,
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.