

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ**

ЗВІРИЧ ВІТАЛІЙ ВАСИЛЬОВИЧ

УДК 616.351–006.6–036.2–089–085.849.1–085.28–037

**ОПТИМІЗАЦІЯ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ
МІСЦЕВО ПОШИРЕНОГО ДИСТАЛЬНОГО РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ
З УРАХУВАННЯМ ФАКТОРІВ ПРОГНОЗУ**

14.01.07 – онкологія

**АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Київ – 2020

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному інституті раку МОЗ України

Науковий керівник доктор медичних наук
 Колеснік Олена Олександрівна,
 Національний інститут раку МОЗ України,
 головний науковий співробітник науково-дослідного
 відділення пухлин органів черевної порожнини

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
 Голотюк Володимир Володимирович,
 Івано-Франківський національний медичний університет
 МОЗ України,
 професор кафедри онкології

 доктор медичних наук, професор
 Гордійчук Прокіп Іванович,
 Національна медична академія післядипломної освіти
 імені П.Л. Шупика МОЗ України,
 професор кафедри онкології

Захист відбудеться «12» серпня 2020 року о 13 годині
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01
в Національному інституті раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці
Національного інституту раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

Автореферат розісланий «10» липня 2020 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
канд. мед. наук

Лаврик Г.В.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. У світі колоректальний рак (КРР) залишається найбільш поширеною нозологічною формою серед злоякісних новоутворень (ЗН) з тенденцією до швидкого підвищення, і є соціально значимим онкологічним захворюванням. У структурі злоякісних пухлин шлунково-кишкового тракту КРР у поєднанні обох статей посідає третє місце за частотою захворюваності – 9,7 % усіх видів раку та друге за показником смертності – 8,5 % (Wang H. et al., 2016).

В Україні, як і в світі, КРР, зокрема рак прямої кишки (РПК), посідає перші місця в структурі онкологічної захворюваності та смертності дорослого населення. Серед хворих з первинно виявленим РПК, частка локалізованих форм складає майже 50 %, частка місцево поширених 21–34 %, первинно-нерезектабельних – 10 %, що унеможлиблює виконання сфінктерозберігаючого оперативного втручання у більш ніж 30 % хворих, та безперечно знижує якість та тривалість життя онкологічного хворого (Федоренко З.П. та співавт., 2017).

Сучасна лікувальна тактика локалізованого РПК є стандартизованою та регламентованою міжнародними керівними настановами (NCCN Guidelines v. 2, 2017; ESMO Guidelines, 2013). Втім, для місцево поширеного раку прямої кишки (МПРПК), на відміну від локалізованих форм, немає чітко сформульованого лікувально-діагностичного стандарту, а донедавна – навіть визначеного поняття (Гордійчук П.І., 2016).

Перспективним напрямом потенційного покращення ефективності комбінованого лікування саме місцево поширеного дистального раку прямої кишки (МПДРПК) є модифікація режиму неоад'ювантної хіміотерапії (НХТ) – заміна монотерапії фторпіримідинами на поліхіміотерапію за схемами на основі оксаліплатину. Проблемним аспектом цього підходу залишається збільшення частоти переривання курсу неоад'ювантної хіміопроменевої терапії (НХПТ) унаслідок підвищення токсичності, водночас позитивний вплив на загальне десятирічне виживання був продемонстрований лише в одному багатоцентровому рандомізованому дослідженні з чотирьох, опублікованих на сьогодні (Sauer R., 2015; Schmoll H., 2014; Gerard J.P., 2012; Marijnen C., 2011). Однак в останніх наукових повідомленнях даних щодо переваг на користь того чи іншого хіміотерапевтичного середника немає. Результати рандомізованих випробувань STAR-01, ACCORD 12/0405-Prodige 2, PILLACC-6, NSAPB P-04, PETACC-6 не продемонстрували значного поліпшення патологічної повної локорегіональної відповіді та покращення результатів кумулятивного виживання, пов'язаних з додаванням оксаліплатину, крім того, у групах оксаліплатину спостерігалось підвищення токсичності 3–4 ступеня (Beck D.E. et al., 2018; Gerard J.P. et al., 2012; Aschele C. et al., 2011). На відміну від зазначених праць, німецьке дослідження CAO/ARO/AIO-04 показало, що саме додавання оксаліплатину до фторпіримідинвмісної неоад'ювантної хіміотерапії при РПК спричиняє більш високу патологічну повну відповідь (pCR – 17 % проти 13 %; $p=0,038$) і краще 3-річне безрецидивне виживання (БВ) (75,9 % проти 71,2 %; $p=0,03$) без підвищення загальної токсичності у групі

оксалиплатину (Rödel C. et al., 2015; 2012). Проте на сьогодні немає чітко окреслених даних про ефективність НХПТ з додаванням оксалиплатину до мультимодального лікування хворих з МПРПК.

Важливими, але недостатньо вивченими, є молекулярно-генетичні та імуногістохімічні особливості пухлини, як факторів прогнозу перебігу РПК (мікросателітна нестабільність, CEA, CD44, Ki-67, поліморфізм генів *GSTP1*, *MTHFR*) (Polat N.D., 2018; Hayashi H., 2015). Незважаючи на значну кількість опублікованих результатів клініко-експериментальних досліджень, прогностичне значення зазначених параметрів у контексті комбінованого лікування МПДРПК залишається невизначеним.

У сучасних наукових дослідженнях значна увага присвячена пухлинному мікрооточенню, а саме жировій тканині (ЖТ), в оточенні якої розвиваються солідні пухлини. Ліпіди здатні підсилювати ефект Варбурга у клітинах пухлини (Manzi L. et al., 2015). Патологічне накопичення гіпертрофованих адипоцитів може бути несприятливим чинником формування хіміорезистентності пухлинних клітин і прогресування ЗН (Marseglia L., 2015; Nieman K.M., 2013). Дотепер не розкриті механізми взаємодії адипоцитів з клітинами РПК за умов проведення НХПТ (Голотюк В.В., 2016) і потребують подальшого дослідження.

Таким чином, оптимізація комбінованого лікування МПДРПК з урахуванням факторів прогнозу є актуальною темою для наукової роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами. Дисертаційна робота виконана за планом науково-дослідних робіт Національного інституту раку: «Розробити методи хірургічного та ад'ювантного лікування хворих на злоякісні пухлини органів черевної порожнини» (номер державної реєстрації 0115U000810; шифр теми ВН.14.01.07.140–12; термін виконання 2015–2017 рр.), «Розроблення нових методів комбінованого лікування хворих із метастатичними новоутвореннями черевної порожнини, заочеревинного простору та малого тазу» (номер державної реєстрації 0118U003734; шифр теми ВН.14.01.07.179–18; термін виконання 2018–2020 рр.).

Мета дослідження: покращити безпосередні та віддалені результати комбінованого лікування хворих на місцево поширений дистальний рак прямої кишки шляхом оптимізації неоад'ювантної хіміопроменевої терапії з урахуванням факторів прогнозу.

Завдання дослідження:

1. Провести ретроспективний аналіз незадовільних результатів діагностики та лікування місцево поширеного раку прямої кишки.
2. Розробити спосіб комбінованого лікування хворих на місцево поширений дистальний рак прямої кишки із застосуванням неоад'ювантної хіміопроменевої терапії на основі оксалиплатину.
3. В умовах рандомізованого дослідження провести аналіз безпосередніх та віддалених результатів комбінованого лікування хворих на місцево поширений дистальний рак прямої кишки з урахуванням методики неоад'ювантної хіміопроменевої терапії.

4. Вивчити прогностичну значимість патоморфологічних, променевих (магнітно-резонансна томографія (МРТ), імуногістохімічних (мікросателітна нестабільність, CEA, CD44, Ki-67) та молекулярно-генетичних (поліморфізм генів *GSTP1*, *MTHFR*) факторів, а також метаболізм жирової тканини та її роль у мікрооточенні клітин аденокарциноми раку прямої кишки залежно від дії неoad'ювантної хіміопроменевої терапії, як предикторів прогнозу перебігу місцево поширеного дистального раку прямої кишки.

5. На основі мультиваріантного аналізу отриманих результатів дослідження розробити математичну модель прогнозування ймовірності виникнення рецидиву РПК та персоніфікований лікувальний алгоритм комбінованого лікування місцево поширеного дистального раку прямої кишки.

Об'єкт дослідження: місцево поширений дистальний рак прямої кишки.

Предмет дослідження: безпосередні та віддалені результати комбінованого лікування місцево поширеного дистального раку прямої кишки.

Методи дослідження: клінічні, ендоскопічні (ректороманоскопія, фіброколоноскопія), променеві (магнітно-резонансна томографія, комп'ютерна томографія), морфологічні (гістологічні та імуногістохімічні), молекулярно-генетичні, статистичні, оцінка якості життя за опитувальником EQ-5D.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше науково обґрунтовано спосіб комбінованого лікування хворих на МПДРПК із використанням режиму НХПТ на основі оксаліплатину.

Уперше встановлено, що поєднання поліморфізмів генів *GSTP1* та *MTHFR* у хворих, які отримували капецитабін в неoad'ювантній схемі, є прогностично значущими факторами зменшення безрецидивного виживання.

Уперше встановлено, що хворим із поліморфізмами генів *GSTP1* та *MTHFR* недоцільно призначати капецитабін в неoad'ювантній схемі лікування.

Уперше доведено, що при застосуванні НХПТ на основі капецитабіну, у разі низької експресії білка Ki-67, у хворих на МПДРПК збільшується ймовірність рецидиву пухлини.

Уперше встановлено, що рівень активності желатинази ММП-2, як показника прогнозу ефективності хіміопроменевої терапії при використанні оксаліплатину в схемах поліхіміотерапії в режимі CAPOX достовірно знижує ступінь ремоделювання міжклітинного матриксу, а рівень 8-охо-dGuo може бути незалежним прогностичним фактором ефективності застосування НХПТ у хворих на МПДРПК.

Уперше розроблено персоніфікований алгоритм вибору методу неoad'ювантної хіміотерапії в комплексі з променевою терапією у хворих на МПДРПК та прогностичну математичну модель ризику ймовірності виникнення рецидиву протягом трьох років.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблений на основі мультиваріантного аналізу персоніфікований алгоритм комбінованого лікування МПДРПК, заснований на даних дослідження поліморфізму генів *GSTP1*, *MTHFR* і рівнів експресії білка Ki-67, та розроблена математична модель ймовірності виникнення рецидиву протягом 3-х років дозволить

здійснювати прогнозування та моніторинг розвитку рецидивів МПДРПК, попередити виникнення локальних рецидивів у віддаленому післяопераційному періоді, а також надасть можливість поліпшити безрецидивне виживання та якість життя хворих.

Застосування капецитабіну в НХПТ у хворих на МПДРПК ефективно тільки при відсутності поліморфізмів A313G *GSTP1* та C667T *MTHFR*. При наявності та поєднанні поліморфізму генів *GSTP1* та *MTHFR*, як прогностично значущих факторів, рекомендовано застосовувати НХПТ за схемою CAPOX.

Розроблений метод комбінованого лікування у хворих на МПДРПК дозволяє зменшити об'єм пухлини, що дає можливість виконувати сфінктерозберігаючі операції. ТМЕ виконана лапароскопічним методом при МПДРПК не погіршує безпосередніх хірургічних результатів і може бути рекомендована для широкого використання в клінічній практиці.

Особистий внесок здобувача. Разом з науковим керівником здобувач визначив тему дослідження і на підставі самостійно проведеного інформаційно-патентного пошуку та аналізу міжнародної наукової літератури сформулював мету та завдання. Здійснив аналіз анамнестичних даних, клініко-діагностичне обстеження хворих, добір, вивчення та узагальнення клінічного матеріалу дослідження. Автором розроблений та реалізований персоніфікований алгоритм комбінованого лікування місцево поширеного раку прямої кишки та здійснений контроль за його виконанням. Оцінено ефективність лікування та сформовано комп'ютерну базу даних, здійснено статистичну обробку, теоретичне узагальнення отриманих результатів, виявлені закономірності, що сформульовані у висновках. У дисертаційній роботі здобувачем не використані наукові ідеї співавторів публікацій.

Впровадження результатів досліджень. Основні положення дисертаційної роботи впроваджені в практику відділення онкоколопроктології Національного інституту раку, відділення онкохірургії ШКТ КНП «Обласний центр онкології» м. Харків, абдомінального відділення КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», відділення абдомінальної хірургії КНП «Чернігівський медичний центр сучасної онкології», КНП «Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради», КП «Рівненський обласний протипухлинний центр» Рівненської обласної ради, що підтверджено відповідними актами.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були представлені на: IX Міжнародному медичному форумі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» (Київ, 2018); Ювілейній X конференції «Дніпровські читання» з міжнародною участю, присвяченій 85-й річниці створення Дніпропетровського обласного онкологічного диспансеру (Дніпро, 2018); науково-практичній конференції за міжнародною участю «Актуальні проблеми сучасної хірургії та колопроктології», присвяченій 110-річчю з дня заснування Наукового Товариства хірургів м. Києва і Київської області» (Київ, 2018); науково-практичних конференціях молодих вчених «Онкологія сьогодні.

Інновації діагностики та лікування» (Київ, 2018) та «Фундаментальна медицина: інтегральні підходи до терапії хворих з онкопатологією» (Київ, 2019); X Міжнародному семінарі студентів та молодих вчених, присвяченому Всесвітньому дню боротьби з раком (Київ, 2019).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, з них 11 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, 2 – матеріали і тези конференцій та з'їздів, 1 методичні рекомендації, отримано 1 патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертацію викладено українською мовою на 221 сторінці машинопису. Робота складається з анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків; ілюстрована 34 таблицями і 65 рисунками. Список використаної літератури включає 199 джерел, з яких 181 латиницею та 18 кирилицею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. В основу проспективного рандомізованого одноцентрового дослідження покладені результати лікування 110 хворих на МПДРПК за критерієм індексу cTNM-pTNM (T3–4 N0–2 M0, циркулярний край резекції (CRM+)). За стадіями хворих на МПДРПК розподіляли згідно з класифікацією TNM (6-те вид., 2002 р.). Усі хворі з підтвердженим клініко-радіологічним діагнозом та з урахуванням методики НХПТ були рандомізовані у співвідношенні 1:1.

Хворі основної групи отримували променеву терапію (ПТ) сумарною вогнищевою дозою 50,4 Гр (1,8 Гр, 28 сеансів) і поліхіміотерапію за схемою CAPOX на основі оксаліплатину в неоад'ювантному режимі: капецитабін в дозі 2000 мг/м² порівну розподіляли на 2 дози – ранкову і вечірню, перорально через 30 хв після прийому їжі з 1 по 14 день, оксаліплатин 130 мг/м² внутрішньовенно в перший день циклу. Інтервал між циклами становив 21 день. Група порівняння отримувала ПТ сумарною вогнищевою дозою 50,4 Гр (1,8 Гр – 28 сеансів) і монохіміотерапію на основі фторпіримідинів в неоад'ювантному режимі: капецитабін, 2000 мг/м² перорально 2 рази в день протягом 14 днів. Інтервал між циклами – 21 день. Загалом, кожен хворий отримував 2 цикли хіміотерапії (ХТ). Прояви токсичності НХТ оцінювалися за шкалою токсичності CTC-NCIC (версія 4.03, 2010 р.). Через 7-12 тижнів після завершення курсу НХПТ здійснювали оцінку її ефективності в усіх хворих за допомогою МРТ за протоколом MERCURY. На наступному етапі лікування виконували радикальне оперативне втручання в обсязі тотальної мезоректумектомії (ТМЕ) відкритим або лапароскопічним методом, відповідно до критеріїв онкологічного радикалізму. Гістопатологічне вивчення якості ТМЕ проводили відповідно до методики Quirke P. et al. Періопераційні ускладнення оцінювали за класифікацією Clavien-Dindo-Strasberg в 1–30-денний період від операції.

Дизайн дослідження демонструє рисунок 1.

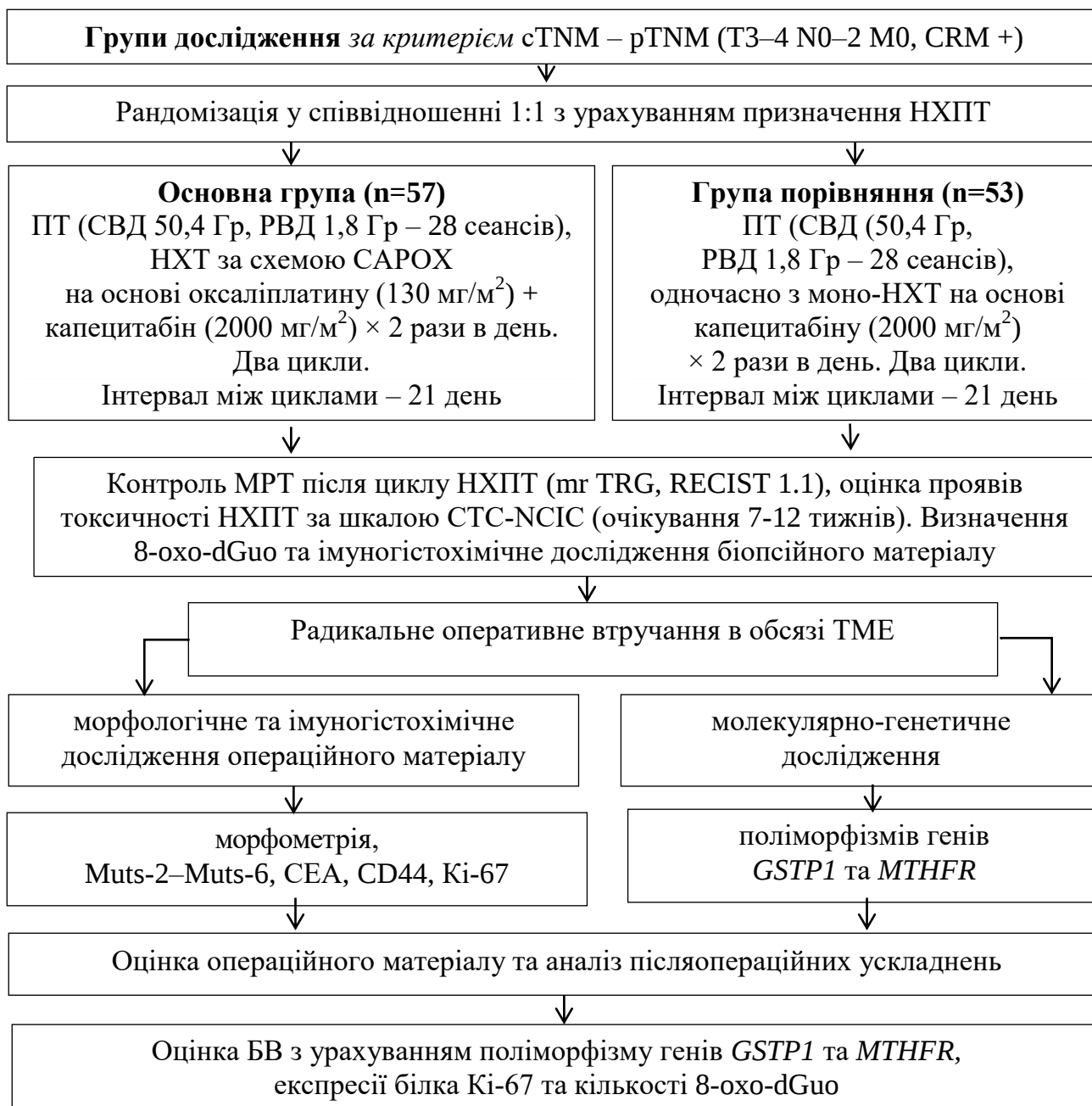


Рис. 1. Дизайн дослідження

Усі хворі до проведення першого курсу НХПТ надали письмову згоду на участь у дослідженні і пройшли рандомізацію 1:1 за методом «конвертів» (самостійно обирали один з двох конвертів, у якому зазначалася група лікування). В дослідження залучено хворих з морфологічно підтвердженою аденокарциномою прямої кишки з локалізацією в середньо-та/або нижньоампулярних відділах, позитивним циркулярним радіологічним краєм (CRM+) – (cT3–4cN0–2cM0), відсутністю протипоказань до проведення НХПТ та супутньої патології в стадії декомпенсації. До призначення передопераційного хіміопроменевого лікування у хворих на МПДРПК, в обох групах дослідження, оцінювали загальний стан за шкалами ECOG і BOOЗ та

шкалою Карновського. Оцінку якості життя хворих на МПДРПК оцінювали за Європейським опитувальником оцінки якості життя (EQ-5D). Анкетування та збір даних здійснювали до початку лікування та після циклів НХПТ шляхом заповнення анкет самим хворим.

Гістологічне типування новоутворень проведено з використанням рутинного забарвлення гематоксиліном і еозином та імуногістохімічного дослідження. Отримані препарати вивчали та фотографували за допомогою мікроскопа OLYMPUS CX 41 з камерою і програмним забезпеченням QuickPHOTO MICRO 2.3 за стандартизованих умов. Для кількісної мікроскопічної оцінки ефективності передопераційної НХПТ використовували класифікацію пухлинної відповіді по Miller I. і Payene S. (2003). Імуногістохімічну реакцію (визначення експресії білка Ki-67) проводили із застосуванням моноклональних кролячих антитіл проти білка Ki-67 людини (Dako, Данія) з використанням системи детекції EnVision™ FLEX (Dako, Данія). У післяопераційному періоді проводили морфологічне дослідження операційного матеріалу в обох групах дослідження. За окремими параметрами морфометрії, а саме: відсоток паренхіми пухлини, відсоток стромы, відсоток некрозу та фіброзу визначали рівень лікувального патоморфозу залежно від застосованої НХПТ (за схемою CAPOX та на основі капецитабіну). Якість мезоректумектомії проводили за Quirke P. et al.

Додатково у пухлинному матеріалі хворих на МПДРПК визначали поліморфізм генів *GSTP1* та *MTHFR* методом алельспецифічної полімеразної ланцюгової реакції з детекцією результатів у режимі реального часу (дослідження виконували в науково-дослідній лабораторії експериментальної онкології, завідувач – д-р біол. наук Храновська Н.М.), що було основним інноваційним напрямом дослідження.

Для визначення ролі гіпертрофованих адипоцитів, матриксних металопротеїназ (ММП-2, ММП-9), молекулярного маркера 8-охо-dGuo у формуванні хіміорезистентності пухлинних клітин за умов проведення НХПТ усім хворим до і після НХПТ (за 1 добу до початку ХПТ та 1 добу до виконання оперативного втручання) виконувався забір периферичної крові з метою визначення рівнів 8-охо-dGuo у нейтрофілах крові. Стан міжклітинного матриксу оцінювали за активністю матриксних металопротеїназ ММП-2 та ММП-9, які реєстрували методом зимографії в поліакриамідному гелі.

Для здійснення статистичної обробки усі дані були формалізовані за допомогою розробленого кодифікатора і внесені в базу даних, створену на основі електронних таблиць Microsoft® Office Excel 2010 (Microsoft Corporation, США). Статистичні розрахунки виконували за допомогою пакета програм Statistica 10 (Statsoft, США) і IBM SPSS Statistics 22 (IBM, США). Статистичний аналіз передбачав виконання описової (дискриптивної) статистики (середні значення наведені як $M \pm m$, або медіана Me , найменше значення – min , найбільше – max). Порівняння двох незалежних груп за однією ознакою проводили з використанням U-критерію Манна-Уїтні, порівняльну оцінку груп за питомою вагою частин змінних, виражених

в номінальній або ординарній шкалах, проводили за допомогою χ^2 -тесту Пірсона; аналіз зв'язку двох змінних здійснювали за допомогою рангового кореляційного аналізу за Спірменом. Прогностичну модель створювали за допомогою покрокового логістичного регресійного аналізу з використанням методу прямого виключення (Вальда); для прогнозування значення залежної змінної застосовували лінійний регресійний аналіз. Для визначення прогностичної сили моделі використовували метод ROC-аналізу та проводили оцінку AUC – площі під ROC- кривою. Для оцінки зв'язку між певним виходом і фактором ризику розраховували відношення шансів з 95 % довірчим інтервалом. Оцінку функції БВ проводили за методом Каплан–Мейєра. Зіставлення загального виживання (ЗВ) в групах за весь період спостереження проводили за допомогою логарифмічного рангового тесту. Відношення ризиків (hazard ratio, HR) і довірчий інтервал розраховували за допомогою пропорційної моделі Кокса. Нульову гіпотезу рівності змінних відхиляли при $p < 0,05$. Усі методи дослідження, застосовані в роботі, відповідали загальноприйнятим. Програма дослідження схвалена комісією з етики Національного інституту раку.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Характеристика груп хворих на МПДРПК наведена в таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристика хворих на МПДРПК основної та групи порівняння

Показник	Група хворих, n (%)		p
	основна, n=57	порівняння, n=53	
Вік, років	57,1 ± 1,5	59,6 ± 1,3	0,160
Індекс маси тіла, кг/м ²	25,5 ± 0,5	25,8 ± 0,5	0,739
Стать, чоловіки/жінки	35 (61,4) / 22 (38,6)	25 (47,2) / 28 (52,8)	0,134
Індекс коморбідності за Charlson			
До 3 балів	48 (84,2)	47 (88,7)	0,842
4 бали	7 (12,7)	4 (7,5)	
5 балів	2 (3,5)	2 (3,8)	
За критерієм індексу cTNM-pTNM (T3–4N0–2M0) до хіміопроменевої терапії			
cT _{3c} N ₀	17 (29,8)	26 (49,1)	0,316
cT _{3c} N ₁	3 (5,3)	4 (7,5)	
cT _{4c} N ₀	6 (10,5)	3 (5,7)	
cT _{4c} N ₁	3 (5,3)	1 (1,9)	
cT ₃ N ₂	17 (29,8)	10 (18,9)	
cT ₄ N ₂	11 (19,3)	9 (17,0)	
CRM +	57 (100,0)	53 (100,0)	1,0
EMVI +	22 (38,6)	23 (43,4)	0,609

Середній вік хворих в основній групі склав ($59,3 \pm 11,4$) років, у групі порівняння – ($62,5 \pm 10,2$). Статистично істотних міжгрупових відмінностей за статтю, віком та антропометричними даними (індекс маси і площа поверхні тіла), стадією захворювання, індексом коморбідності за Charlson не було. Групи були репрезентативні.

За даними гістопатологічного висновку, усі пухлини були аденокарциноми різного ступеня диференціювання. НХПТ проведена усім хворим в повному обсязі.

При оцінці виконаних досліджень отримали наступні результати.

На підставі аналізу ступеня токсичності у хворих обох груп, які отримали курс НХПТ, встановлено статистично достовірну вищу частоту виникнення гематологічної токсичності (в цілому за рахунок лейкопенії) у хворих групи порівняння – 16 (30,2 %) випадків, ніж у хворих основної групи – 8 (14,0 %) ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл хворих у групах залежно від проявів токсичності НХПТ

Вид токсичності	Група хворих, n (%)				p
	основна, n=57		порівняння, n=53		
	СТСАЕ 1–2	СТСАЕ 3–4	СТСАЕ 1–2	СТСАЕ 3–4	
Гематологічна	5 (8,8)	3 (5,3)	9 (16,9)	7 (13,2)	<0,05
Гастроінтестинальна	8 (14,0)	7 (12,3)	11 (20,8)	8 (15,1)	0,280
Нейротоксичність	12 (21,1)	6 (10,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,001

Нейротоксичність діагностовано у 18 (31,6 %) осіб основної групи проти 0 % у групі порівняння ($p < 0,001$). Статистично недостовірну різницю щодо випадків гастроінтестинальної токсичності виявлено у 15 (26,3 %) осіб основної проти 19 (35,9 %) групи порівняння ($p = 0,280$). Редукція дози хіміопрепаратів у зв'язку з проявами токсичності на 25 % проведена у 4 (29 %) хворих основної групи та у 7 (22 %) – групи порівняння, на 50 % – у 3 (22 %) і 6 (19 %) відповідно. Переривання циклів НХПТ не проводилося.

Аналізуючи результати оцінки ступеня регресу пухлини після НХПТ за даними МРТ (шкали mrTRG та RECIST 1.1) встановлено, що істотна відповідь пухлини на хіміопроменеве лікування була вища в основній групі – 34 хворих (59,7 %) і 37 (64,9 %), проти 25 (47,2 %) і 26 (49,1 %) в групі порівняння, проте ця різниця була недостовірною ($p < 0,576$; $p < 0,329$) відповідно. Достовірну групову відмінність виявлено за ступенем конверсії CRM+ в CRM– у 39 (68,4 %) в основній групі, що на 23,1 % більше, ніж у групі порівняння 24 (45,3 %) ($p < 0,05$).

Аналіз оцінки топографо-анатомічних показників регресу пухлини залежно від схем НХПТ демонструє таблиця 3.

Таблиця 3

Порівняльна оцінка топографо-анатомічних показників пухлини між групами до і після НХПТ

Показник	НХПТ	Група хворих				р
		основна, n=57		порівняння, n=53		
		min–max	M ± m	min–max	M ± m	
Збільшення відстані між ЗЛ і НКП, см	після	0,0–2,5	1,1 ± 0,1	0,0–2,6	0,7 ± 0,1	0,005
Протяжність пухлини, см	до	2,0–13,0	5,0 ± 0,2	2,4–11,5	5,4 ± 0,3	0,326
	після	1,1–9,4	3,6 ± 0,2	1,7–9,2	4,3 ± 0,3	0,034
Зменшення протяжності пухлини, %	після	0,0–76,2	28,1 ± 2,1	0,0–71,1	20,4 ± 2,7	0,024

Доказано, що у хворих основної групи достовірно збільшилася відстань від зубчастої лінії (ЗЛ) до нижнього краю пухлини (НКП) на $(1,1 \pm 0,1)$ см і зменшилася протяжність пухлини на $(8,1 \pm 2,1)$ % проти $(0,7 \pm 0,1)$ см і $(20,4 \pm 2,7)$ % у групі порівняння ($p < 0,005$), ($p = 0,024$) відповідно. Отже, у такий доказовий спосіб доведений факт позитивного впливу застосування НХПТ саме за схемою САРОХ на ступінь лікувального патоморфозу пухлини, а також, як наслідок, на якість виконання ТМЕ.

З метою персоніфікувати призначення оксаліплатиновмісної НХТ визначали рівень 8-охо-dGuo у нейтрофілах крові хворих на МПДРПК та активність металопротейназ ММП-2 і ММП-9 в обох групах дослідження. Проведений статистичний аналіз оцінки рівнів 8-охо-dGuo залежно від призначеної схеми НХПТ виявив, що застосування саме оксаліплатиновмісної ХТ у схемах комплексного лікування хворих на МПДРПК сприяє достовірному зниженню рівня досліджуваного маркера ($R^2 = 0,465$; 95 % ДІ: 0,004–0,016; $p < 0,001$). До початку НХПТ рівень 8-охо-dGuo становив в основній групі $(3,07 \pm 0,08)$ нмоль/мл×хв, у групі порівняння $(2,94 \pm 0,06)$ нмоль/мл×хв (норма $0,23 \pm 0,04$ нмоль/мл×хв); після НХПТ – $(1,96 \pm 0,04)$ нмоль/мл×хв та $(2,72 \pm 0,04)$ нмоль/мл×хв ($p < 0,001$) відповідно. Унаслідок чого зроблений висновок, що рівень досліджуваного маркера 8-охо-dGuo може бути незалежним прогностичним фактором ефективності застосування НХПТ у хворих на МПДРПК.

Також було виявлено зростання рівня вільних жирних кислот (ВЖК) в основній групі до $(2,05 \pm 0,15)$ ммоль/л, у групі порівняння цей показник становив $(2,48 \pm 0,20)$ ммоль/л при нормі $(0,57 \pm 0,11)$ ммоль/л. Необхідно зазначити, що у хворих, які отримували оксаліплатиновмісну ХТ, рівень ВЖК у 3,6 раза був вищий, ніж у групі порівняння, а застосування фторпіримідинів призводило до зростання цього показника в 4,4 раза ($p < 0,05$). Ушкоджувальний вплив на навколишні тканини, зокрема ПТ та препарату платини, є меншим порівняно зі схемою на основі ПТ з фторпіримідинами.

Загалом, підвищений рівень активності матриксних металопротейназ ММП-2 і ММП-9 свідчить, що ПТ та ХТ на основі фторпіримідинів створює

гіпоксичне мікрооточення, яке є менш сприятливим для пухлини, а при використанні оксаліплатину в схемах ХТ в режимі CAPOX достовірно знижує ступінь ремоделювання міжклітинного матриксу.

У нашому дослідженні, застосовуючи сучасні клініко-діагностичні можливості Інституту, ми проаналізували вплив ефективності НХПТ при МПДРПК на метод вибору того чи іншого оперативного втручання для виконання ТМЕ з погляду його доцільності. Усім хворим обох груп дослідження через 7-12 тижнів після закінчення НХПТ були проведені оперативні втручання. Обсяг операції визначали залежно від локалізації і ступеня поширеності первинної пухлини та передбачав виконання ТМЕ. Всі оперативні втручання виконані в обсязі R0-резекції. Лапароскопічні оперативні втручання були виконані в основній групі у 37 (65 %) хворих, у групі порівняння у 26 (47 %). Групи статистично не відрізнялися за структурою хірургічних втручань ($p=0,196$).

Аналіз післяопераційного матеріалу встановив, що якість виконаних ТМЕ в обох групах була задовільна. При оцінці якості мезоректумектомії за Quirke P. et al., встановлено достовірну пряму кореляцію ($p<0,05$) із позиційним рівнем розташування пухлини від ануса ($r=0,431$ в основній групі і $r=0,417$ в групі порівняння) та дистальною межею резекції прямої кишки ($r=0,510$ і $r=0,532$) відповідно.

Виявлено обернену кореляцію зі стадією ЗН (Т) після НХПТ ($r= -0,390$ і $r= -0,370$) і залученням циркулярного краю резекції (CRM+) ($r= -0,514$ і $r= -0,522$). Однак, достовірної різниці у групах дослідження залежно від методу оперативного втручання не встановлено.

Виявлені взаємозв'язки свідчать про той факт, що чим нижче розміщена пухлина, тим гіршою виявляється якість ТМЕ в обох групах, а особливо, при пухлинах в стадіях T3 (CRM+) і T4, розташованих у глибині таза поблизу *musculus levator ani*. Тому зазначені вище кореляційні фактори є безсумнівними предикторами ризику виникнення незадовільних онкологічних результатів.

Для доказового обґрунтування переваги того чи іншого застосованого оперативного доступу був здійснений аналіз структури післяопераційних ускладнень у хворих досліджуваних груп.

За структурою післяопераційних ускладнень відповідно до класифікації Clavien-Dindo-Strasberg між відкритим доступом та лапароскопією істотних відмінностей не було ($p=0,361$).

Варто зазначити, що у хворих основної групи виконання лапароскопічних операцій супроводжувалося меншим числом ускладнень – 3 (8,1 %) порівняно з відкритими 6 (30 %), ($p=0,031$). У групі порівняння спостерігалася аналогічна тенденція, але вона не досягала статистичної значущості ($p=0,215$). Міжгрупове середнє значення післяопераційного ліжка-дня також значуще не відрізнялося у досліджуваних групах ($p=0,141$), хоча було достовірно меншим при виконанні лапароскопічних операцій ($p<0,001$).

Структура післяопераційних ускладнень за Clavien-Dindo-Strasberg в досліджуваних групах представлено в таблиці 4.

Таблиця 4

**Структура післяопераційних ускладнень за Clavien-Dindo-Strasberg
в досліджуваних групах залежно від методу оперативного втручання**

Показник	Група хворих, n (%)						р
	основна, n=57			порівняння, n=53			
	відкрите оперативне втручання, n=20	лапароскопічне оперативне втручання, n=37	р	відкрите оперативне втручання, n=27	лапароскопічне оперативне втручання, n=26	р	
Ступінь ускладнень							
Немає	14 (70,0)	34 (91,9)	0,199	19 (70,4)	22 (84,6)	0,611	
I	3 (15,0)	2 (5,4)		5 (18,5)	2 (7,7)		
II	1 (5,0)	0		1 (5,0)	0		
III a	1 (5,0)	1 (2,7)		2 (7,4)	1 (3,8)		
III b	1 (5,0)	0 (0,0)		1 (3,7)	1 (3,8)		
IV a	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)		
IV b	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)		
V	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)		
Всього	6 (30,0)	3 (8,1)	0,031	8 (29,6)	4 (15,4)	0,215	0,361
Ліжко-день							
M ± m,	10,9 ± 1,7	6,1 ± 0,7	0,001	11,2 ± 0,8	6,3 ± 0,8	0,001	0,141
медіана	7	5	0,001	7	5	0,001	
min–max	5–38	4–28		5–40	4–27		

У підсумку, отримані результати дозволяють стверджувати, що ТМЕ виконана лапароскопічним методом, при МПДРПК не погіршує безпосередніх хірургічних результатів, а з погляду онкологічної доцільності має досить високу якість і може бути рекомендована для широкого використання в клінічній практиці. Втім, вибір виду оперативного втручання повинен здійснюватися персоніфіковано, з урахуванням усіх факторів, що стосуються як хворого, так і характеристик пухлини в цілому.

Для підтвердження ефективності НХПТ залежно від застосованої схеми (САРОХ, чи на основі капецитабіну) в післяопераційному періоді проводили морфологічне дослідження операційного матеріалу обох груп дослідження і визначали рівень лікувального патоморфозу за окремими параметрами морфометрії: відсоток паренхіми пухлини, відсоток строми, відсоток некрозу та фіброзу (табл. 5).

Таблиця 5

**Порівняльна оцінка груп дослідження
за окремими параметрами морфометрії пухлини після НХПТ, $M \pm m$**

Показник, %	Група хворих		p
	основна, n=57	порівняння, n=53	
Паренхіма пухлини	42,0 ± 2,1	56,9 ± 2,5	0,001
Строма пухлини	58,0 ± 2,1	43,1 ± 2,5	0,001
Некроз пухлини	31,2 ± 1,8	34,3 ± 3,7	0,349
Фіброз пухлини	51,6 ± 3,7	39,2 ± 3,1	0,066

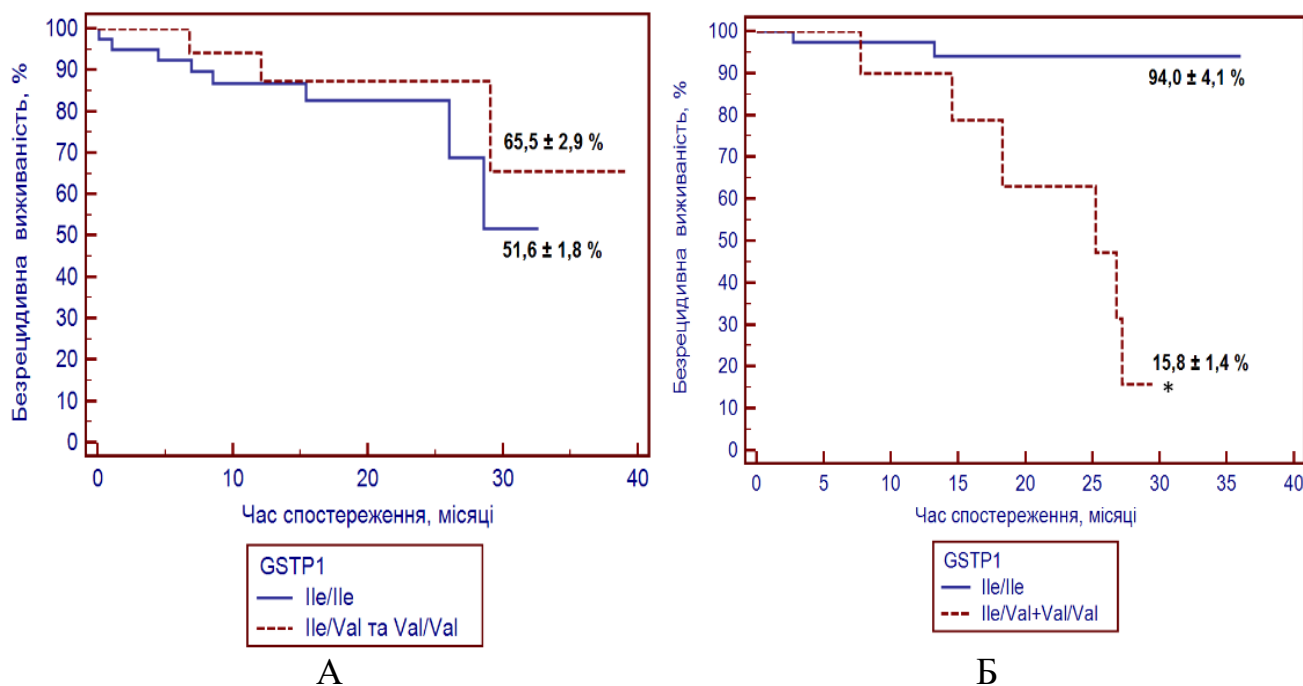
Рівень лікувального патоморфозу в основній групі склав: 42,0; 58,0; 31,2; 51,6 %, в групі порівняння: 56,9; 43,1; 34,3; 39,2 % відповідно. Оцінка ефективності призначених режимів ХТ не підтвердила вищу ефективність тієї чи іншої схеми стосовно більш повної патологічної відповіді, у даному контексті – поліхіміотерапія за схемою CAPOX проти монохіміотерапії капецитабіном. Підтвердженням цього є відсутність статистичної різниці кумулятивної частоти БВ між основною групою хворих та групою порівняння – (73,5 ± 8,5) % проти (70,2 ± 2,5) % ($p=0,522$), а також щодо ЗВ – (58,0 ± 2,4) % та (96,0 ± 2,7) % ($p=0,157$) відповідно.

Втім, за даними морфометрії встановлено статистично достовірну різницю локорегіональної відповіді, а саме – зменшення об'єму паренхіми та строми – 56,9 і 43,1 % у групі порівняння та 42 і 58 % в основній групі ($p<0,001$). У цьому висновку простежується *консенсусне рішення* щодо відсутності переваг на користь того чи іншого хіміотерапевтичного середника, що також підтверджене низкою міжнародних рандомізованих досліджень, наведених вище.

Одночасно, з метою визначення прогностичних факторів перебігу РПК, здійснювали оцінку рівнів експресії білків Ki-67, Muts-2–6, CD44, CEA. Статистичної різниці рівнів Muts-2–6, CD44, CEA між основною та групою порівняння не виявлено. Втім, за результатами однофакторного логістичного регресійного аналізу встановлено, що ймовірність рецидиву пухлини збільшується саме із зменшенням експресії білка Ki-67. Причому, критичне значення білка Ki-67 складає менш ніж 27 %, за якого ймовірність рецидиву становить понад 50 %. За даними доказової літератури, рівень експресії Ki-67 є прогностичним імуногістохімічним біомаркером для прогнозування погіршення виживання хворих на КРР (Hayashi H. et al., 2015). При зіставленні показників рівня експресії білка Ki-67 щодо БВ встановлено, що у хворих групи порівняння, які мають експресію білка Ki-67 < 27 %, статистично значимо відрізняється БВ, а ризик виникнення рецидиву у 27,5 раза вищий, ніж у хворих з експресією білка Ki-67 > 27 %. В основній групі не виявлено статистично значимої різниці у БВ щодо рівня експресії білка Ki-67.

При аналізі 3-річного БВ методом Каплан–Мейєра не відзначено статистично значимої різниці між групами хворих, які отримували в неoad'ювантному режимі капецитабін та НХПТ за схемою CAPOX ($p=0,52$). Слід зазначити, що застосування НХПТ за схемою CAPOX статистично достовірно не зменшувало ризик виникнення рецидивів у трирічний післяопераційний період, порівняно з групою хворих, які отримували капецитабін ($HR=0,77$; 95 % CI = 0,35–1,7).

Основним інноваційним напрямом дослідження було визначення поліморфізмів генів *GSTP1* та *MTHFR* у хворих на МПДРПК (рис. 2).

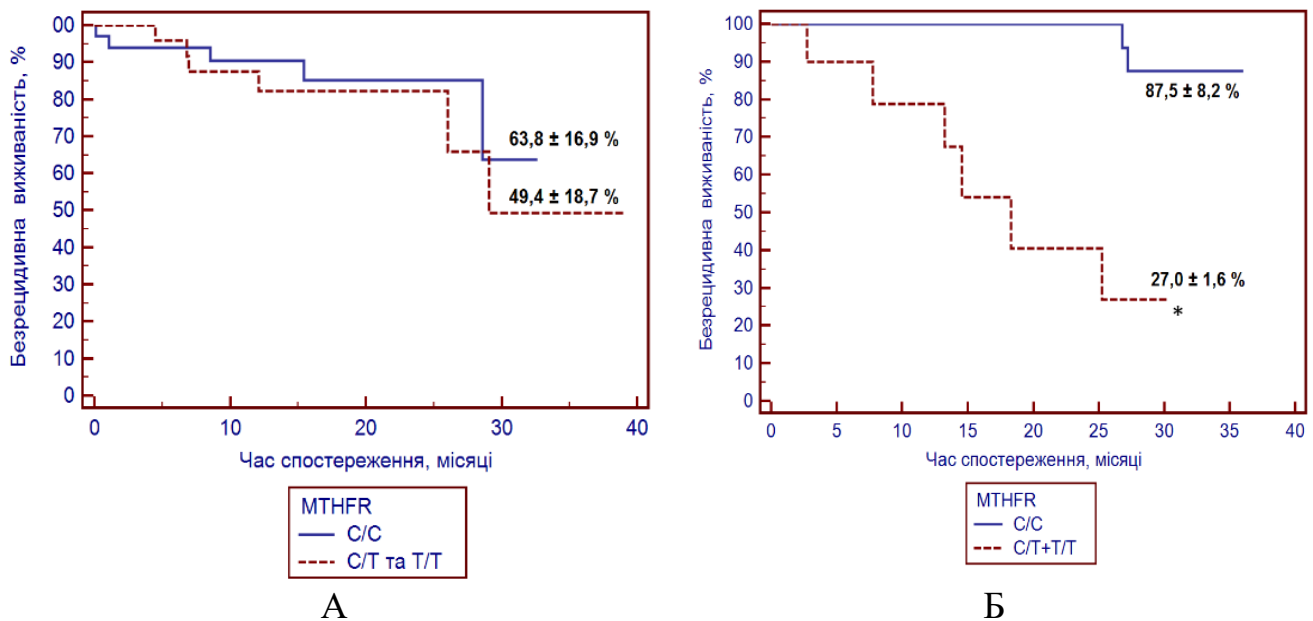


Примітка. * – $p<0,001$ порівняно з хворими, які не мали поліморфізму ile105val в гені *GSTP1*.

Рис. 2. 3-річне БВ хворих на МПДРПК залежно від наявності поліморфізму гена *GSTP1*: А – основна група; Б – група порівняння

Застосування у хворих капецитабіну в неoad'ювантному режимі, при наявності одночасно поліморфізмів A313G *GSTP1* та C667T *MTHFR*, не впливало на збільшення БВ. У даній групі статистично значимо зменшувалось 3-річне БВ при наявності поліморфізмів A313G *GSTP1* та/або C667T *MTHFR* порівняно з хворими без мутацій в даних генах ($p<0,001$).

3-річне БВ при поліморфізмі A313G *GSTP* становило ($33,3 \pm 2,7$) %, при поліморфізмі C667T *MTHFR* – ($60,0 \pm 2,2$) %, при наявності одночасно двох поліморфізмів у генах *GSTP1* та *MTHFR* в усіх хворих виникли рецидиви протягом трьох років, тому 3-річне БВ не було досягнуте. Однак, у хворих, які отримували НХПТ за схемою CAPOX, не відзначено статистично значимої різниці у БВ при наявності поліморфізмів A313G *GSTP1* та C667T *MTHFR* ($p=0,55$) (рис. 3).



Примітка. * – $p < 0,001$ порівняно з хворими, які не мали поліморфізму C677T в гені *MTHFR*.

Рис. 3. 3-річне БВ хворих на МПДРПК залежно від наявності поліморфізму гена *MTHFR*: А – основна група; Б – група порівняння

3-річне БВ у хворих групи порівняння, які мали дикий тип гена *GSTP1*, склало ($94,0 \pm 4,1$) % порівняно з хворими із поліморфними варіантами гена *GSTP1* ($15,8 \pm 1,4$) %. Аналогічно, у хворих з диким типом (C/C) гена *MTHFR* 3-річне БВ становило ($63,8 \pm 16,9$) % порівняно з групою, де виявлено поліморфізм C667T гена *MTHFR*, – ($49,4 \pm 18,7$) %. З отриманих даних випливає, що застосування капецитабіну в НХПТ у хворих на МПДРПК ефективне тільки при відсутності поліморфізмів A313G *GSTP1* та C667T *MTHFR*, в інших випадках використовувати в якості НХПТ схему CAPOX.

На основі логістичної регресії встановлено, що ризик виникнення рецидиву при поліморфізмі гена *GSTP1* в 12,3 раза вищий, ніж у хворих без поліморфізму, при поліморфізмі гена *MTHFR* – у 16,3 раза.

Враховуючи такі досліджувані фактори, як поліморфізм генів *GSTP1*, *MTHFR* та рівень експресії білка Ki-67, нами було розроблено математичну модель прогнозу виникнення рецидиву у хворих на МПДРПК.

На основі багатофакторного логістичного регресійного аналізу розроблено формулу, що дає змогу персоніфіковано прогнозувати ймовірність виникнення рецидиву протягом 3-х років, згідно з якою, залежно від поєднання факторів поліморфізму генів *GSTP1*, *MTHFR* та рівнів експресії білка Ki-67, визначається прогнозна ймовірність виникнення рецидиву у межах 51–99 %.

У підсумку, був розроблений персоніфікований алгоритм вибору тактики НХПТ: при наявності та поєднанні поліморфізму генів *GSTP1* та *MTHFR*, як прогностично значущих факторів, рекомендовано застосовувати НХПТ за схемою CAPOX; у разі відсутності поліморфізму вищезгаданих генів, для призначення CAPOX враховуємо рівень Ki-67 ($< 27\%$) та 8-охо-dGuo ($\geq 2,9$ нмоль/мл $\times$ хв) (рис. 4).

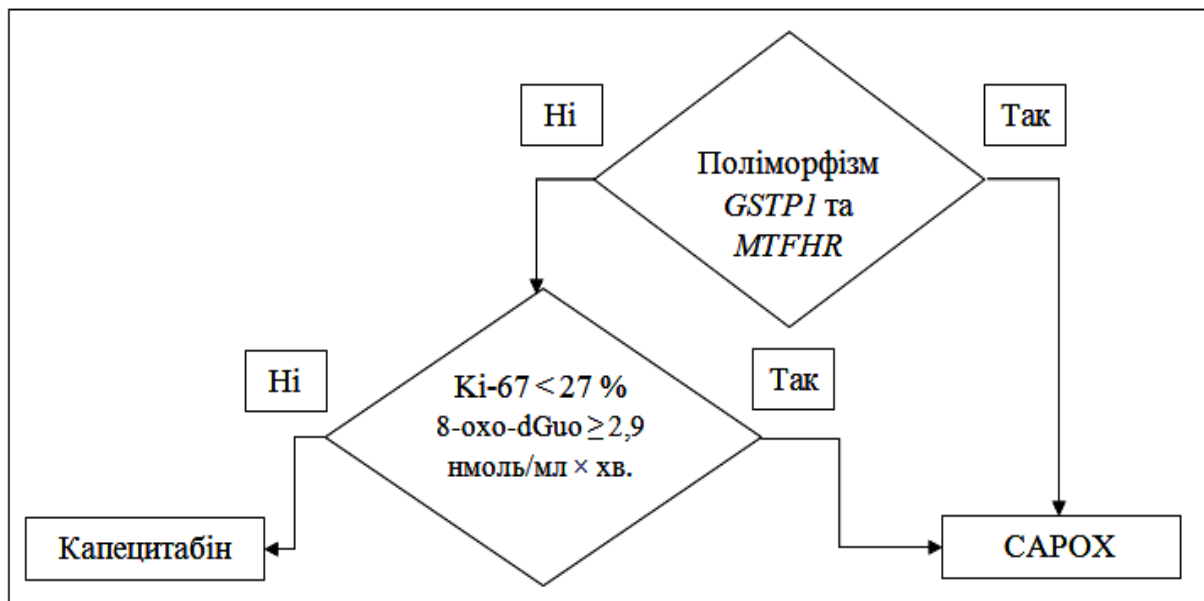


Рис. 4. Персоніфікований алгоритм вибору тактики застосування НХПТ у хворих на МПДРПК

Таким чином, на підставі даних дослідження нами здійснено оптимізацію комбінованого лікування хворих на МПДРПК, а розроблений персоніфікований алгоритм вибору тактики НХПТ, який полягає у проведенні неоад'ювантного режиму ПТ в зоні пухлинного росту (СВД – 50,4 Гр, РВД – 1,8 Гр, 28 сеансів) одночасно із застосуванням поліхіміотерапії за схемою CAPOX двома циклами, дозволив статистично достовірно зменшити об'єм та протяжність пухлини та, як наслідок, виконати радикальні хірургічні втручання. Розроблена математична модель, заснована на даних поліморфізму генів *GSTP1*, *MTHFR* та рівнів експресії білка Ki-67, дозволяє прогнозувати ймовірність виникнення рецидиву протягом 3-х років у прооперованих хворих з МПДРПК.

На основі власного досвіду, шляхом практичного вирішення питань оптимізації комбінованого лікування МПРПК з урахуванням факторів прогнозу досягнуто стабільної основи для клінічного розуміння персоніфікованого застосування схем НХПТ, а розроблений на підставі багатофакторної системи алгоритм дає можливість для прогнозування та моніторингу розвитку рецидивів МПРПК. У підсумку, це безсумнівно дозволить поліпшити безпосередні та віддалені результати лікування і якість життя хворих цього складного гетерогенного онкологічного захворювання.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі подано теоретичне обґрунтування та нове вирішення актуального наукового завдання сучасної онкології – покращення безпосередніх та віддалених результатів комбінованого лікування місцево поширеного дистального раку прямої кишки шляхом розробки та впровадження математичної моделі прогнозування ефективності неоад'ювантної хіміопроменевої терапії місцево поширеного дистального раку прямої кишки та персоніфікованого алгоритму комбінованого лікування.

1. За результатами дослідження, основними причинами незадовільних результатів діагностики та лікування хворих на місцево поширений рак прямої кишки визначено: відсутність стандартизованого підходу до радіологічного стадіювання та оцінки ефективності неоад'ювантної хіміопроменевої терапії, достовірно більша кількість первинних хворих із залученням циркулярного радіологічного краю, невизначеність щодо прогностичних факторів ефективності неоад'ювантної хіміопроменевої терапії та невідповідне фракціонування променевої терапії і вибір схеми хіміотерапії.

2. Розроблено спосіб комбінованого лікування хворих на місцево поширений дистальний рак прямої кишки, який передбачає проведення неоад'ювантного режиму променевої терапії в зоні пухлинного росту сумарною вогнищевою дозою – 50,4 Гр, разовою вогнищевою дозою – 1,8 Гр (28 сеансів) одночасно з поліхіміотерапією за схемою CAPOX двома циклами.

3. Встановлено, що неоад'ювантна хіміопроменева терапія у хворих на МПДРПК дозволяє достовірно ($p < 0,05$) зменшити об'єм пухлини в основній групі на $(56,5 \pm 2,8) \%$ проти $(49,3 \pm 2,7) \%$ у групі порівняння, збільшити відстань від зубчастої лінії до нижнього краю пухлини на $(1,18 \pm 0,07) \text{ см}$ ($32,5 \%$) проти $(0,71 \pm 0,08) \text{ см}$, $(18,8 \%)$ відповідно ($p < 0,01$); спричинити некротичні зміни пухлинної тканини в об'ємі до $(36,5 \pm 4,5) \%$ проти $(30 \pm 4,3) \%$ відповідно ($p = 0,097$), що дало можливість провести сфінктерозберігаючі операції у $87,5 \%$ хворих.

4. Встановлено, що ТМЕ, виконана лапароскопічним методом при МПДРПК, порівняно з відкритим, не погіршує безпосередніх хірургічних результатів, а з погляду онкологічної доцільності має досить високу якість.

5. Визначено тенденцію до підвищення безрецидивного 3-річного виживання у хворих основної групи порівняно з контрольною групою $(83,4 \pm 5,4) \%$ проти $(73,5 \pm 8,6) \%$ відповідно ($p > 0,05$).

6. Визначено прогностичну значимість щодо безрецидивного виживання таких молекулярно-генетичних факторів, як поліморфізм генів *GSTP1* та *MTHFR* (ймовірність рецидиву понад 83%), рівень експресії білка Ki-67 менше 30% (ймовірність рецидиву понад 50%) для хворих, які отримували монохіміотерапію на основі капецитабіну.

7. Встановлено, що рівень активності ММП-2 та 8-охо-dGuo пухлинного мікрооточення (жирова клітковина) при використанні оксаліплатину в схемах поліхіміотерапії в режимі CAPOX достовірно знижує ступінь ремоделювання міжклітинного матриксу. Прогностична значимість щодо безрецидивної виживаності таких факторів, як мікросателітна нестабільність (Muts-2, Muts-6), CD44, CEA та mrTRG, mrCRM, mrEMVI у групах не встановлена.

8. На основі мультиваріантного аналізу та результатів дослідження розроблено персоніфікований алгоритм комбінованого лікування місцево поширеного дистального раку прямої кишки, заснований на даних дослідження поліморфізму генів *GSTP1*, *MTHFR* і рівнів експресії білка Ki-67 та математичну модель ймовірності виникнення рецидиву протягом 3-х років, що дає можливість здійснювати прогнозування та моніторинг розвитку рецидивів у прооперованих хворих на місцево поширений дистальний рак прямої кишки.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Розроблений метод неоад'ювантної хіміопроменевої терапії рекомендується використовувати у хворих на місцево поширений дистальний рак прямої кишки в практичній ланці онкохірургічних відділеннях закладів охорони здоров'я.
2. Перед призначенням неоад'ювантної хіміопроменевої терапії у хворих на місцево поширений дистальний рак прямої кишки необхідно здійснювати дослідження поліморфізму генів *GSTP1* та *MTHFR* як прогностично значущого фактора ймовірності безрецидивного виживання.
3. Морфологічне дослідження біопсійного та операційного матеріалу, разом із світловою мікроскопією, має включати дослідження експресії Ki-67 у пухлинній тканині для порівняння проліферативної активності пухлини до і після комбінованого лікування як маркера досягнутого результату.
4. За наявності поліморфізму генів *GSTP1* та *MTHFR* і рівня Ki-67 – менше, ніж 27 %, потрібно призначати схему CAPOX.
5. Розроблений алгоритм рекомендовано застосовувати в онкохірургічних відділеннях для персоніфікованого вибору методу неоад'ювантної хіміопроменевої терапії у хворих на місцево поширений рак прямої кишки.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Immunohistochemical and genetic prognostic factors of neoadjuvant chemoradiotherapy efficacy in personalized treatment of local advanced rectal cancer / V.V. Zvirych, Y.I. Michailovich, O.I. Gorbach, N.M. Khranovska // Wiadomosci Lekarskie. – 2020. – V. 73, № 3. – P. 589–596. (*Особистий внесок: аналіз впливу поліморфізму генів GSTP1 та MTHFR на ймовірність розвитку локального рецидиву у трирічний період, розроблення персоніфікованого алгоритму вибору тактики НХПТ.*)
2. Звірич В.В. Оптимізація комбінованого лікування місцево-поширеного дистального раку прямої кишки з урахуванням факторів прогнозу / В.В. Звірич, Ю.Й. Михайлович // Укр. мед. часопис. – 2020. – Т. 2, № 2 (136). – С. 19–28. (*Особистий внесок: проведено добір та аналіз наукової літератури, оформлення статті.*)
3. Білатеральний аваскулярний некроз латеральних мас крижів при повному клініко-радіологічному регресі після неоад'ювантної хіміопроменевої терапії місцево поширеного дистального раку прямої кишки. Клінічний випадок / В.В. Звірич, Д.Е. Махмудов, М.І. Палій, А.В. Ашихмін, О.О. Колеснік // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології : зб. наук. праць. – 2019. – Вип. 24. – С. 537–551. (*Особистий внесок: набір пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів обстеження і лікування хворих.*)

4. Влияние эффективности неoadъювантной химиолучевой терапии у пациентов с местнораспространенным дистальным раком прямой кишки на качество выполнения тотальной мезоректумэктомии / В.В. Звирич, Д.Э. Махмудов, Е.А. Колесник, Ю.И. Михайлович // Хирургия. Восточная Европа/Surgery. Eastern Europe. – 2019. – Т.8, №3. — С. 428–445. (*Особистий внесок: набір пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів обстеження і лікування хворих.*)

5. Жирова тканина та її роль у мікрооточенні клітин аденокарциноми колоректального раку / А.А. Бурлака, А.В. Вовк, В.В. Звірич, А.П. Бурлака, І.І. Ганусевич, С.В. Вірко, О.О. Колеснік // Клін. онкологія. – 2019. – Т. 9, № 1 (33). – С. 30–33. (*Особистий внесок: набір пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів обстеження і лікування хворих.*)

6. Прогностичне значення біомаркера окисного пошкодження ДНК (8-гідрокси-2'-дезоксигуанозину) для визначення ефективності використання неoad'ювантної хіміопроменевої терапії у хворих на місцево-поширений рак прямої кишки / В.В. Звірич, А.А. Бурлака, О.О. Колеснік, Ю.Й. Михайлович // Клін. онкологія. – 2019. – Т. 9, № 2 (34). – С. 119–122. (*Особистий внесок: аналіз прогностичного значення клінічних факторів ефективності застосування НХПТ.*)

7. Метаболізм прилеглої до пухлини жирової тканини та маса тіла хворих на колоректальний рак III–IV стадії / А.П. Бурлака, А.В. Вовк, А.А. Бурлака, В.В. Звірич, С.М. Лукін, С.В. Вірко // Онкологія. – 2018. – Т. 20, № 3 (77). – С. 206–211. (*Особистий внесок: набір пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів обстеження і лікування хворих.*)

8. Аналіз безпосередніх результатів застосування режиму XELOX при передопераційному хіміопроменевому лікуванні пацієнтів з місцево-поширеним раком прямої кишки / В.В. Звірич, А.А. Бурлака, Л.В. Бабак, О.О. Колеснік // Онкологія. – 2018. – Т. 20, № 2 (76). – С. 114–117. (*Особистий внесок: аналіз та узагальнення результатів обстеження і лікування хворих, підготовка статті до друку.*)

9. Острая кишечная непроходимость после химиолучевой терапии местно-распространенного рака прямой кишки. Клинический случай / Д.Э. Махмудов, М.И. Палий, А.В. Ганич, О.Ю. Столярова, В.В. Звирич, Е.А. Колесник // Укр. радіол. журнал. – 2018. – Т. 26, вип. 2. – С. 113–119. (*Особистий внесок: аналіз наукової літератури, узагальнення результатів обстеження і лікування хворих.*)

10. Metabolic changes from liver regeneration after metastatic colorectal cancer surgery / A. Burlaka, V. Zvirych, V. Dorozhinskiy, O. Vasiliev, A. Vovk, V. Orel, O. Kolesnik // Nowotwory J. Oncol. – 2017. – V. 67, № 1. – P. 121–126. (*Особистий внесок: аналіз наукової літератури, узагальнення результатів обстеження і лікування хворих.*)

11. Михайлович Ю.Й. «Колоректальний скринінг» як консенсусне вирішення проблеми місцево-поширеного раку товстої та прямої кишки в Україні. Дискусії і питання / Ю.Й. Михайлович, В.В. Звірич, О.О. Колеснік. – Клін. онкологія. – 2017. – № 4 (28). – С. 13–18. (*Особистий внесок: аналіз наукової літератури, оформлення статті.*)

12. Пат. 139013, Україна. МПК (2006) А61 N 5/00, А61 К 31/00, А61 Р 31/00. Спосіб комбінованого лікування місцево поширеного дистального раку прямої кишки / Звірич В.В., Бурлака А.А., Ганіч О.В. ; Національний інститут раку МОЗ України. – № u 2019006899 ; заявл. 20.06.2019 ; опубл. 10.12.2019. – Бюл. 23. (*Особистий внесок: узагальнення результатів обстеження і лікування хворих, оформлення патента.*)

13. Алгоритм хірургічного лікування хворих на колоректальний рак із синхронним метастатичним ураженням печінки : метод. рекомендації / О.О. Колеснік, А.А. Бурлака, В.В. Звірич, В.І. Дорожинський. – Київ, 2017. – 28 с.

14. Вибір тактики комбінованого лікування місцево-поширеного раку прямої кишки / О.О. Колеснік, Д.Е. Махмудов, В.В. Звірич, А.А. Шудрак, А.П. Безносенко // Фундаментальна медицина: інтегральні підходи до терапії хворих з онкопатологією : наук.-практ. конф. молодих вчених, 4–5 лютого 2019 р., Київ. – Онкологія. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 67.

15. Дисфункція жирової тканини у хворих на колоректальний рак з надмірною масою тіла: зв'язок з метастазуванням / А.П. Бурлака, А.В. Вовк, А.А. Бурлака, В.В. Звірич, І.І. Ганусевич // X Міжнародний семінар студентів та молодих вчених, присвячений Всесвітньому дню боротьби з раком (31 січня – 1 лютого 2019 р., Київ). – Онкологія. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 87.

АНОТАЦІЯ

Звірич В.В. Оптимізація комбінованого лікування місцево поширеного дистального раку прямої кишки з урахуванням факторів прогнозу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 «Онкологія». – Національний інститут раку МОЗ України, Київ, 2020.

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі сучасної клінічної онкології – поліпшенню безпосередніх та віддалених результатів комбінованого лікування хворих на МПДРПК шляхом персоніфікованого застосування схем НХПТ, прогнозування ймовірності виникнення локальних рецидивів із застосуванням молекулярного (8-охо-dGuo), імуногістохімічного (Ki-67) та молекулярно-генетичного (поліморфізм генів *GSTP1*, *MTHFR*) маркерів. Виконана з урахуванням аналізу результатів комбінованого лікування 110 хворих МПДРПК.

За результатами дослідження в обох групах досягнуто істотної патоморфологічної відповіді пухлини на НХПТ, у групі порівняння – 47,2 %, у групі лікування – 78,2 %.

в основній групі – 59,7 % за шкалою mrTRG і 49,1 та 64,9 % за критеріями RECIST 1.1 відповідно. Встановлено, що саме оксалиплатиновмісна хіміотерапія сприяє статистично достовірному зниженню рівня 8-охо-dGuo.

Застосування капецитабіну в неоад'ювантному режимі у хворих на МПДРПК, при наявності одночасно поліморфізмів A313G *GSTP1* та C667T *MTHFR*, не впливає на підвищення БВ. При поєднаному дослідженні факторів *GSTP1*, *MTHFR* та Ki-67 визначається прогнозована ймовірність виникнення рецидиву у хворих – 51–99 %. Застосування капецитабіну в НХПТ у хворих на МПДРПК ефективно тільки при відсутності поліморфізмів A313G *GSTP1* та C667T *MTHFR*, в інших випадках доцільно використовувати в якості НХПТ схему CAPOX.

Розроблені математична модель та персоніфікований алгоритм комбінованого лікування МПДРПК, заснований на даних дослідження поліморфізму генів *GSTP1*, *MTHFR*, рівнів експресії білка Ki-67 та рівнів 8-охо-dGuo дає можливість здійснювати прогнозування та моніторинг ймовірності розвитку локальних рецидивів прооперованих хворих на МПДРПК.

Ключові слова: місцево поширений дистальний рак прямої кишки, неоад'ювантна хіміопроменева терапія, молекулярні та генетичні фактори прогнозу.

АННОТАЦІЯ

Звирич В.В. Оптимизация комбинированного лечения местно распространенного дистального рака прямой кишки с учетом факторов прогноза. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 «Онкология». – Национальный институт рака МЗ Украины, Киев, 2020.

Диссертационная работа посвящена актуальной проблеме современной клинической онкологии – улучшение непосредственных и отдаленных результатов комбинированного лечения больных с местно распространенным дистальным раком прямой кишки (МРДРПК) путем персонифицированного применения схем неоад'ювантной лучевой химиотерапии (НЛХТ), а также прогнозированию вероятности возникновения локальных рецидивов с применением молекулярного (8-охо-dGuo), иммуногистохимического (Ki-67) и молекулярно-генетического (полиморфизм генов *GSTP1*, *MTHFR*) маркеров. Работа выполнена на основании анализа результатов комбинированного лечения 110 больных МРДРПК.

По результатам исследования в больных МРДРПК обеих групп исследования произошел существенный патоморфологический ответ опухоли на НЛХТ, который в группе сравнения составил 47,2 %, в основной группе – 59,7 % по шкале mrTRG и 49,1 и 64,9 % по критериям RECIST 1.1 соответственно.

Установлено, что именно оксалиплатин-содержащая химиотерапия способствует статистически достоверному снижению уровня 8-охо-dGuo.

Применение капецитабина в неoadъювантном режиме у больных с МРДРПК при наличии одновременно полиморфизмов A313G *GSTP1* и C667T *MTHFR* не влияет на увеличение безрецидивной выживаемости. При одновременном определении факторов *GSTP1*, *MTHFR* и Ki-67 определяется прогнозная вероятность возникновения рецидива в вышеупомянутых больных в пределах 51–99 %.

Применение капецитабина в НЛХТ у больных МРДРПК эффективно только при отсутствии полиморфизмов A313G *GSTP1* и C667T *MTHFR*, в других случаях желательно использовать в качестве НЛХТ схему CAPOX.

Разработанные математическая модель и персонифицированный алгоритм комбинированного лечения МРДРПК, основанный на данных исследования полиморфизма генов *GSTP1*, *MTHFR*, уровней экспрессии белка Ki-67 и уровней 8-охо-dGuo дает возможность осуществлять прогнозирование и мониторинга вероятность развития локальных рецидивов у прооперированных больных МРДРПК.

Ключевые слова: местно распространенный дистальный рак прямой кишки, неoadъювантная химиолучевая терапия, молекулярные и генетические факторы прогноза.

SUMMARY

Zvirych V.V. Optimization of combined treatment for locally advanced distal rectal cancer considering prognostic factors. – Qualifying scientific work as manuscript.

Thesis for a Candidate Degree in Medicine in field of Oncology 14.01.07 «Oncology» – National Cancer Institute of Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2020.

This prospective randomized controlled trial is based on the treatment results from 110 patients with local advanced rectal cancer (LARC).

The aim of our study was to define the factors that can robustly predict a response to neoadjuvant chemoradiotherapy (NCRT) in patients with local advanced rectal cancer (LARC) and prognosis factors of progression free survival (PFS) using molecular (8-охо-dGuo), immunohistochemical (Ki-67) and genetic (*GSTP1* and *MTHFR* genes polymorphism) markers. Patients from main group (MG) underwent radiotherapy with total radiation dose of 50,4 Gy (28 sessions 1,8 Gy each) and polychemotherapy according to CAPOX regimen with oxaliplatin in neoadjuvant regime: capecitabine 2000 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, patients from control group (CG) underwent radiotherapy with total radiation dose of 50,4 Gy (28 sessions 1,8 Gy each) and monochemotherapy based on fluoropyrimidines in neoadjuvant regime: capecitabine 2000 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ peroral twice a day.

Patients from both groups showed significant pathomorphological response to NCRT. It is robust correlation between 8-oxo-dGuo levels in patients' blood and their response to CRT (mrTRG scale) in MG was determined. The estimation of morphometric and topographic anatomy features of tumor regression depending on NCRT scheme showed that in MG the distance between dental line and lower edge of the tumor significantly increased and made $(1,1 \pm 0,1)$ cm versus $(0,7 \pm 0,1)$ cm in CG ($p < 0,005$). The length of the tumor decreased by $(28,1 \pm 2,1)$ % versus $(20,4 \pm 2,7)$ % ($p = 0,024$), respectively. Thus, positive effect of NCRT on tumor pathogenesis treatment conducted according to the CAPOX scheme and on the quality of TME was proved. Likewise, positive effect of NCRT on tumor pathogenesis treatment conducted according to the CAPOX scheme and on the quality of TME was proved.

Oxaliplatin-containing chemotherapy promotes statistically significant decrease of 8-oxo-dGuo levels. With the decrease of Ki-67 protein expression level the probability of tumour relapse increases. It is determined that critical value of Ki-67 protein expression level makes less than 27 and tumour relapse probability in this case makes 50 %.

Tumour relapse risk in patients with *GSTP1* and *MTHFR* polymorphism is 12,3 and 16,3 times higher than in patients who do not carry such polymorphism, respectively. Combination of *GSTP1*, *MTHFR* polymorphisms and Ki-67 protein expression factors determines prognostic probability of tumour relapse within 51–99 %.

Based on such prognostic factors as *GSTP1* and *MTHFR* gene polymorphism and Ki-67 expression level, a mathematical model of relapse risk in 3-year period in LARC patients was developed. Based on multifactorial logistic regression analysis a formula was generated which enable to personalize estimation of relapse risk within 3 years. 8-oxo-dGuo level can serve as independent prognostic factor of NCRT efficacy in patients with LARC.

Combination of *GSTP1*, *MTHFR* genes polymorphism with Ki-67 protein expression decrease enables monitoring and robust prognosis of LARC relapse. The analysis according to the formula applies that the highest relapse risk within three years occurs in patients with *GSTP1* and *MTHFR* gene polymorphisms and low Ki-67 expression level observed simultaneously. This served as a background for developing an algorithm of choosing NCRT regimen.

Key words: locally advanced distal rectal cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, prognostic factors, total mesorectal excision.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

8-oxo-dGuo	—	8-гідрокси-2'-дезоксигуанозин
CAPOX	—	схема поліхіміотерапії (оксаліплатин, кселода)
CRM	—	циркулярний край резекції
ECOG	—	Східна об'єднана онкологічна група
GSTP1	—	глутатіон-S-трансфераза P1
mrTRG	—	ступінь регресії пухлини
MTHFR	—	метилентетрагідрофолатредуктаза
RECIST	—	критерій оцінки відповіді солідних пухлин
TME	—	тотальна мезоректумектомія
БВ	—	безрецидивне виживання
ВЖК	—	вільні жирні кислоти
ВОВ	—	відкриті оперативні втручання
ЖТ	—	жирова тканина
ЗВ	—	загальне виживання
ЗЛ	—	зубчаста лінія
ЗН	—	злоякісне новоутворення
KPP	—	колоректальний рак
ЛОВ	—	лапароскопічні оперативні втручання
ММП	—	матриксні металопротеїнази
МПДРПК	—	місцево поширений дистальний рак прямої кишки
МПРПК	—	місцево поширений рак прямої кишки
MPT	—	магнітно-резонансна томографія
НКП	—	нижній край пухлини
НХПТ	—	неoad'ювантна хіміопроменева терапія
НХТ	—	неoad'ювантна хіміотерапія
ПТ	—	променева терапія
РВД	—	разова вогнищева доза
РПК	—	рак прямої кишки
СВД	—	сумарна вогнищева доза
ХТ	—	хіміотерапія