

ISSN 2663-3272 (print), ISSN 2663-3280 (online)

ПРАКТИЧНА ОНКОЛОГІЯ PRACTICAL ONCOLOGY

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 6, № 2, 2023



www.mif-ua.com

2

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

ПРОЧИТАЙ
ТА ПРАЦЮЙ
СПОКІЙНО

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА
ГІГІЄНА
МЕДИЧНИХ
ПРАЦІВНИКІВ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

ПРАКТИЧНА ОНКОЛОГІЯ PRACTICAL ONCOLOGY

Практична онкологія Practical Oncology Praktična onkologîâ

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Засновано у листопаді 2018 року

Періодичність виходу: 4 рази на рік

Том 6, № 2, 2023

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних
CrossRef, WorldCat, Google Scholar, BASE, OUCI



mif.ua.com



Open Journal System

ПРАКТИЧНА ОНКОЛОГІЯ PRACTICAL ONCOLOGY

Praktična onkologija

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 6, № 2, 2023

ISSN 2663-3272 (print), ISSN 2663-3280 (online)



Засновник
Заславський О.Ю.

Видавець Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією Купріненко Н.В.

Електронні адреси для звертань

З питань передплати:

info@mif-ua.com,
тел. +38 (067) 325-10-26

**З питань розміщення реклами
та інформації про лікарські засоби:**

v_iliyna@ukr.net

Українською та англійською мовами

*Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової
інформації КВ № 23434-13274 Р.*

Видано Міністерством юстиції України 22.06.2018 р.

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 5,81
Зам. 2023-ро-14. Тираж 3 000 прим.

Адреса редакції:

а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Тел./факс: +38 (044) 223-27-42
E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції журналу «Практична онкологія»)

www.mif-ua.com

http://oncology.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107, Україна

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор
Зотов Олексій Сергійович
(Київ, Україна)

Редакційна колегія

ЗУБ

Валерій Олексійович
(Чернігів, Україна)

КВАЧЕНЮК

Андрій Миколайович
(Київ, Україна)

ПОНОМАРЬОВА

Ольга Володимирівна
(Київ, Україна)

СУЛАЄВА

Оксана Миколаївна
(Київ, Україна)

ШПАРИК

Ярослав Васильович
(Львів, Україна)

GLASBERG

(Grozinsky-Glasberg) Simona
(Jerusalem, Israel)

KURTMAN Cengiz

(Ankara, Turkey)

RANCATI Alberto

(Buenos Aires, Argentina)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Заславський О.Ю., 2023

ПРАКТИЧНА ОНКОЛОГІЯ PRACTICAL ONCOLOGY

Praktična onkologîâ

*Specialized reviewed
practical scientific journal*

Volume 6, № 2, 2023

ISSN 2663-3272 (print), ISSN 2663-3280 (online)



Founder
Zaslavsky O.Yu.

Publisher Zaslavsky O.Yu.

Managing Editor Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses

Subscription department:
info@mif-ua.com,
тел. +38 (067) 325-10-26

**Advertising and Drug
Promotion Department:**
v_iliyna@ukr.net

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 23434-13274 P.
Issued by the Ministry of Justice of Ukraine
22.06.2018.

Folio 60x84/8. Printer's sheet 5,81
Order 2023-pjs-14. Circulation 3 000 copies.

Editorial office address:
P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine
E-mail: medredactor@i.ua
(Subject: Pain. Joints. Spine Journal)

www.mif-ua.com
http://pjs.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.
zaslavsky@i.ua
Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine
Publishing entity certificate
ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief
Zotov Alexey
(Kyiv, Ukraine)

Editorial Board

ZUB
Valerii
(Chernihiv, Ukraine)

KVACHENYUK
Andrey
(Kyiv, Ukraine)

PONOMAROVA
Olha
(Kyiv, Ukraine)

SULAIEVA
Oksana
(Kyiv, Ukraine)

SHPARYK
Yaroslav
(Lviv, Ukraine)

Simona Grozinsky-Glasberg
(Jerusalem, Israel)

Cengiz KURTMAN
(Ankara, Turkey)

Alberto RANCATI
(Buenos Aires, Argentina)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Zaslavsky O.Yu., 2023

Зміст

Оригінальні дослідження

- Гаращенко О.О.
Аналіз плазмового рівня міРНК-497
у крові хворих на рак
молочної залози..... 5, 11
- Гладких Ф.В., Кошурба І.В., Кулініч Г.В.
Низькодозова променева терапія
при COVID-19..... 17

Огляд

- Sumeyra Oz, Asli Sabah, Ilyas Anil Kilinc,
Oguzhan Bascik, Yunus Babayigit,
Burak Baturalp Contu, Ipek Sucak,
Yasemin Celik, Cengiz Kurtman
Чи є положення лежачи на животі
безпечним для органів ризику
при променевої терапії молочної залози?
Клінічний випадок та огляд літератури 28
- Ганноцька А.Ю., Зотов О.С.
Профілактика та лікування периферичної
нейропатії, індукованої хіміотерапією
(огляд літератури)..... 37
- Гіпп О.І., Гриньків А.М., Ярема Р.Р.,
Шпарик Я.В.
Неoad'ювантна хіміотерапія раку шлунка
(огляд літератури)..... 45

Contents

Original Researches

- O.O. Harashchenko
Analysis of plasma miRNA-497 levels
in the blood of patients
with breast cancer 5, 11
- F.V. Hladkykh, I.V. Koshurba, H.V. Kulinich
Low-dose radiation therapy
for COVID-19..... 17

Review

- Sumeyra Oz, Asli Sabah, Ilyas Anil Kilinc,
Oguzhan Bascik, Yunus Babayigit,
Burak Baturalp Contu, Ipek Sucak,
Yasemin Celik, Cengiz Kurtman
Is prone position a safe option
for organ at risk doses in breast
radiotherapy? Case report
and literature review 28
- A.Yu. Hannotska, O.S. Zotov
Prevention and treatment
of chemotherapy-induced peripheral
neuropathy (a literature review) 37
- O.I. Hipp, A.M. Hrynkiv, R.R. Yarema,
Ya.V. Shparyk
Neoadjuvant chemotherapy of gastric
cancer (literature review) 45

O.O. Harashchenko

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Analysis of plasma miRNA-497 levels in the blood of patients with breast cancer

Abstract. Background. Breast cancer is a heterogeneous disease with a variable clinical course, morphological and clinical features. When monitoring the clinical course of the pathological process, the researchers set the task of identifying a possible relationship between the clinical manifestations of the disease and the level of miRNA-497 expression. The correlation of miRNA-497 levels with the severity of clinical symptoms and biological subtypes of the tumor can be used to predict the clinical course of the disease, in particular, the relapse-free survival. **Materials and methods.** The relationship between the level of miRNA-497 in the blood plasma of patients with breast cancer and the clinical and pathological features of the disease in women of two groups (< 45 and ≥ 45 years) was studied. **Results.** It was found that miRNA-497 levels were significantly higher in the plasma of premenopausal compared to menopausal women, while the opposite is true for healthy women. We did not find a link between miRNA-497 and tumor size and clinical stage, though a weak positive correlation between miRNA-497 levels and the N0-N3 stage was noted, with a pronounced increase at the N3 stage, which was reliable in the group of patients after adjuvant polychemotherapy. MiRNA-497 levels after the first and second courses of non-adjuvant polychemotherapy did not differ statistically significantly. There was no correlation between miRNA-497 concentration and the molecular subtype of breast cancer, and the difference between patients with HER2+ and the triple-negative type was not convincing due to the small sample size. Also, no connection was found between the analyzed miRNA-497 levels and follow-up results, and positive initial results require additional research and analysis. **Conclusions.** Analysis of miRNA-497 levels can be useful in the study of the molecular type and stage of breast cancer. Prospects for further research are analyzing this indicator in a larger sample of breast cancer patients, obtaining remote results, and comparison with other types of miRNA.

Keywords: miRNA-497; breast cancer; blood plasma; chemotherapy; treatment results

Introduction

Evaluation of blood plasma parameters is gaining more and more importance in clinical oncology. New biomarkers of cancer, such as miRNA, are being studied. MiRNA is a set of heterogeneous non-coding small RNAs, which play a role in the regulation of gene expression of mRNA processing [1]. Disruptions in miRNA regulation can be a factor in the development and progression of oncologic diseases [2]. The number of studies that indicate the role of miRNA-497 in the development of breast cancer (BC) presented in the literature is insignificant [3].

The role of miRNA-497 in suppressing BC cell proliferation and invasion is already clarified [3, 4], including triple-negative BC [5]. The level of miRNA-497 expression

was higher in normal breast tissue compared to cancer tissue [4]. Low miRNA-497 expression is closely related to a lower degree of tumor differentiation, positive HER2 expression, and a higher frequency of lymph node metastasis, progressing clinical stage, and lower overall 5-year survival rates [6, 7]. The literature also presents conflicting data on the antitumor role of miRNA-497 in various BC cell lines [8, 9]. Though, there is data supporting the role of miRNA-497 as an oncogenesis suppressor, impaired synthesis of which can be a cause of cancer. To explain the role of miRNA-497 in the development of BC, and the prognostic value of its concentration in blood plasma, we conducted a study of this indicator in the blood of patients with different stages of BC.

© «Практична онкологія» / «Practical oncology» («Praktična onkologija»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Гарашченко О.О., Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології імені Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ, 03022, Україна; e-mail: Harashchenko@gmail.com, oksanaclinic@gmail.com

For correspondence: Harashchenko O.O., R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 03022, Ukraine; e-mail: Harashchenko@gmail.com, oksanaclinic@gmail.com

Full list of author's information is available at the end of the article.

The purpose was to study miRNA-497 levels in the blood plasma of BC patients compared to relatively healthy donors, and also the correlation of these levels with the clinical course of disease.

Materials and methods

Eighty-eight patients aged 30 to 74 years were included in the study: the main group consisted of 70 BC patients, comparison group included 18 people (relatively healthy women). Patients with BC on combined treatment received 4 courses of neoadjuvant polychemotherapy (NPCT) and 6 courses of adjuvant polychemotherapy (APCT). Median age at the time of diagnosis was 48 years. The distribution of women by age of up to 45 and older than 45 years was carried out. Tumor volume was calculated using the formula: $V = (a \times b^2) / 2$ [10], where a — tumor height; b — tumor width.

RNA extraction was carried out according to the manufacturer's instruction (Zymo Research Quick-RNA Mini-prep Kit (USA), catalog No. R1055). Exogenous internal control — A035 "A set of reagents for determining the quantitative content of RNA" (Ukrgentech, Ukraine); endogenous internal control — TBP and YWHAZ gene fragments covering the range from the smallest to the longest ones.

One-step mix with reverse transcriptase and polymerase — M08 "One-step RT mix with SYBR Green intercalating dye" (Ukrgentech, Ukraine). Amplification was carried out according to the manufacturer's instructions. Bio-Rad CFX-96 amplifier (Singapore) was used for the analysis, as well as Bio-Rad CFX Maestro assay and quantification program.

Calibrators for quantification of internal controls:

1 — TCCTTTGCTTGCATCCCACAGACTATTTCCCT-CATCCTATTTACTGCAGCAAATCTCTCC — 60 bp.

2 — TGCACAGGAGCCAAAGATGAAGAACAGTC-CAGACTGGCAGCAAGAAAATATGCTAGAGTTG-TACAGAAGTTGGGTTTTCCAGCTAAGTTCTTG-GACTTCAAGATTCAGAATATGGTGGGAGCTGT-GATGTG — 132 bp.

Quantitative assessment methods:

1. An exogenous (added to the sample before extraction at a known concentration) synthetic internal control A035 was used to estimate the level of extraction by comparing the applied concentration and the concentration after the extraction in quantitative indicators calculated using the Bio-Rad CFX Maestro software. As a result, the extracted coefficient ranged from 0.7 to 0.9, samples in which the extraction coefficient was below 0.7 were subject to repeated extraction.

2. For quantification, synthetic calibrators were used as positive controls for each group of reactions separately in duplicates and two dilutions with a two-order difference of 100 and 10,000 copies, respectively, and copy per reaction was obtained (duplicate, samples performed in doubles) using Bio-Rad CFX Maestro software.

3. The number of copies per milliliter were determined as follows: amount of miRNA in the reaction (instrument data in copies/reaction) / extraction coefficient \times number of reactions from one eluate \times number of extractions from 1 ml — gene fragment.

Statistical analysis was performed using the SPSS 17.0 software package (SPSS, Chicago, Illinois, USA). Data were presented as mean \pm SEM. Univariate analysis of variance (ANOVA, Bonferroni post hoc test) and Mann-Whitney U-test were used to determine the significance of intergroup differences. Spearman's test was applied to assess the correlation of miRNA-497 with clinical and pathological features of breast cancer. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

MiRNA-497 levels differed in pre- and postmenopausal women (< 45 and ≥ 45 years old) (Table 1). While the difference in miRNA-497 levels was not significant in healthy women aged over 45 years, it was significant for BC patients. In the general sample of patients under 45 years of age, a significantly higher rate was detected ($p = 0.01$), this pattern was confirmed in subgroups of patients who received APCT ($p = 0.05$) or NPCT ($p = 0.02$). At the same time, miRNA-497 levels were significantly higher in premenopausal than in menopausal women. These results can indicate a link between miRNA-497 expression level and the development of BC and the role of age factor in the probability of disease occurrence. The age dependence remains insufficiently understood because of the small sample size, which is especially true of healthy women, but obtained results indicate a connection between plasma miRNA-497 levels and BC in premenopausal women.

The correlation of the BC clinical stage with miRNA-497 levels was analyzed and no difference was found between the first and subsequent stages of the disease (Table 2). At the same time, the probability of the difference in miRNA-497 levels between the groups of patients with stages 2 and 3 in the APCT subgroup was $p = 0.06$, and between the groups with stages 1 and 3 in the NPCT subgroup, $p = 0.07$. These results can be viewed as a correlation tendency of the BC stage with an increase in plasma miRNA-497 levels. After clustering patients according to age, this trend was noted in the category of women under 45 years of age, namely, the trend of plasma miRNA-497 level increase in stage 3 of cancer.

Correlational analysis was conducted (Spearman's rank correlation) and the intergroup difference was assessed while taking into account the disease stage according to TNM classification. A weak positive correlation between miRNA-497 level and N stage was detected ($r = 0.26$; $p = 0.03$). In the general patient sample, the miRNA-497 level increased statistically significantly at the N3 stage (the tendency was also present while comparing N0-N2), and the result of linear regression was $R^2 = 0.04$. There was no discrepancy between the compared treatment groups. Obtained results can be interpreted this way: there is a probability of a positive relationship between plasma miRNA-497 levels and BC stage, though this statement requires further research on larger patient samples.

There was no association between miRNA-497 level and tumor size ($r = 0.11$; $p = 0.35$). In our observations, there is no difference in the general sample of the studied values as well as in the subgroups of the two treatment regimens, although a trend towards an increase in miRNA-497 level was noted with a tumor volume ranging from 1.0 to 5.0 cm³. At

Table 1. *MIRNA-497 levels (mean (SEM) × 10³)*

Indicator / Patient group	Healthy women				BC patients							
	miRNA-497 level	p < 45 vs. ≥ 45	APCT	p < 45 vs. ≥ 45	p healthy vs. ill	NPCT	p < 45 vs. ≥ 45	p healthy vs. ill	All patients	p < 45 vs. ≥ 45	p healthy vs. ill	
Age	< 45	3.0 (1.2) n = 12	11.3 (6.4)	0.05	176.8 (85.0)	0.04	0.02	117.2 (56.2)	0.01	0.18		
	≥ 45	4.6 (1.4) n = 18	34.9 (31.0)	0.08	49.3 (3.2)	0.04	0.28	44.8 (24.3)	0.01	0.18		

Table 2. *The difference in plasma miRNA-497 levels of BC patients depending on the clinical course of disease and chemotherapy regimen (mean (SEM) × 10³)*

Indicator / miRNA-497 level	BC patient group and probability level													
	APCT	4	5	6	7	8	9	10	All patients	p	12	13	14	
1	3	4	5	6	7	8	9	10	11		12	13	14	
Clinical stage	1 (I)	9.3 (5.9) n = 10			1.0 (0.9) n = 2				7.9 (5.0) n = 12					
	2 (IIA-IIIB)	2.4 (7.6) n = 10	0.33		94.9 (53.4) n = 22	NA			66.0 (36.2) n = 32	0.09				
	3 (IIIA-IIIC)	157.7 (139.8) n = 3	0.12	0.06	138.0 (84.3) n = 15	NA	0.43		141.3 (72.6) n = 18	0.04	0.17			
	4 (IV)		-		19.1 (8.5) n = 8	NA	0.36	0.41	23.7 (10.1) n = 8	0.07	0.19	0.31		
Tumor size, cm ³	< 1.0	12.6 (11.5) n = 5			33.0 (30.1) n = 4				21.6 (14.1) n = 9					
	1.0-2.0	7.0 (5.8) n = 4	1.0		224.1 (211.3) n = 4	1.0			92.8 (85.0) n = 8	0.31				
	2.0-5.0	2.5 (0.5) n = 5	1.0	1.0	244.8 (146.4) n = 9	0.92	1.0		184.3 (112.7) n = 14	0.18	0.36			
T	≥ 5.0	54.2 (47.9) n = 9	1.0	1.0	37.4 (22.2) n = 30	1.0	0.93	0.18	41.3 (14.1) n = 39	0.29	0.25	0.21		
	1	11.6 (3.5) n = 11			254.7 (90.0) n = 8				114.0 (67.0) n = 19					
	2	44.9 (13.5) n = 11	0.41		75.3 (13.9) n = 29	0.13			66.9 (31.3) n = 40	0.45				
	3	45 n = 1	NA	NA	9.1 (7.2) n = 5	0.53	1.0		7.6 (6.1) n = 6	0.28	0.35			
4	-			17.7 (15.8) n = 5	0.60	1.0	1.0	17.7 (15.8) n = 5	0.46	0.49	0.35			

End of table 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
N	0	8.7 (4.2) n = 16				196.9 (165.6) n = 6				60.1 (46.1) n = 22			
	1	2.3 (0.6) n = 4	1.0			39.8 (25.6) n = 26	1.0			31.8 (22.3) n = 30	0.15		
	2	–				98.5 (76.7) n = 11	1.0	1.0		98.5 (76.7) n = 11	0.11	0.27	
	3	157.7 (139.8) n = 3	0.02	0.05		263.7 (250.3) n = 4	0.60	1.0	1.0	218.3 (145.4) n = 7	0.03	0.08	0.21
Metastasis	0									n = 77			
	1									n = 8			
Molecular subtype	HER2+									0.2 (0.1); Me = 0.1 n = 4			
	Luminal A									18.1 (12.9); Me = 1.3 n = 13	NA		
	Luminal B									55.6 (27.7); Me = 3.5 n = 34	NA	0.11	
	Triple-negative									148.2 (78.1); Me = 2.7 n = 19	0.04	0.29	0.36

Note: NA — not analyzed, not evaluated statistically.

the same time, the value of variance increases significantly; hypothetically, the difference could be probable if there were more cases in the general sample.

Univariate analysis of variance was performed, and group differences were assessed according to the non-parametric Mann-Whitney test of miRNA-497 levels in cases of four molecular cancer subtypes: luminal A (n = 13), luminal B (n = 34), HER2+ (n = 4), triple-negative (n = 19). No statistically significant difference was found between the comparison groups (high variance in each group). An insufficient sample of analyzed HER2+ cases does not allow for confidence in the obtained statistical assessment results in this molecular subtype group. That is, in this study, a reliable link between miRNA-497 and molecular subtype was not found.

We attempted to analyze the dependence of treatment outcomes on the initial miRNA-497 level at the time of diagnosis (Table 3). For that purpose, patients were separated into two categories: stabilization, improvement, no recurrence or metastasis (“0”); deterioration, metastasis, relapse, and death (“1”). With the research factor set that way, a moderate correlation was found regarding the initial result (r = 0.30; p = 0.01) and the result of a 2–3-year follow-up (n = 70) (r = 0.38; p = 0.01). Participants with an unfavorable treatment outcome (n = 6) had stages 1 (n = 1), 2 (n = 1), 3 (n = 2), and 4 (n = 1). It should be taken into count that observed patients had a weak positive link (r = 0.25; p = 0.04) between miRNA-497 levels and regional lymph node involvement. In the BC group after NPCT, there was a tendency toward increased miRNA-497 levels on stage N3 compared to N1–2, and in the group after APCT, the difference was statistically significant (N0 vs. N3 p = 0.02; N2 vs. N3 p = 0.05).

A statistically significant relationship was demonstrated between miRNA-497 level and initial outcome as well as 2–3-year follow-up results, though the clinical significance of this data requires further research.

Repeated evaluation of plasma miRNA-497 levels after a course of NPCT (n = 18) did not show a statistically significant difference between repeated observations (p = 0.50).

Hence, there is a link between plasma miRNA-497 levels and more advanced disease stage with the involvement of regional lymph nodes in BC patients. MiRNA-497 levels were significantly higher in premenopausal women with BC, did not differ between chemotherapy regimens, and did not differ between the first and second NPCT courses.

Discussion

The assessment of blood plasma parameters is gaining more and more importance in clinical oncology, and new biomarkers are being researched, such as miRNA, for monitoring healthy and ill people [11]. Our study attempted to discover a new way in the area of BC study and diagnosis. Our re-

Table 3. Correlation between initial miRNA-497 levels and treatment results

Indicator	Rho	p
497-RNA vs. initial results (improvement = 1; no change = 2; increase = 3)	0.30	0.01
497-RNA vs. treatment outcome (improvement/stabilization/no metastasis = 0; relapse/prolongation/metastasis = 1)	0.38	0.00
497-miRNA vs. N0-N3	0.25	0.04
497-miRNA vs. stage (I-IV)	0.23	0.05
Follow-up results (stabilization = 1; relapse, death = 2) vs. N0-N3	0.04	0.73
Follow-up results (stabilization = 1; relapse, death = 2) vs. stage	0.09	0.45
Initial results (improvement/decrease = 1; no change = 2; increase = 3) vs. treatment outcome (improvement/stabilization/no metastasis = 0; relapse/prolongation/metastasis = 1)	0.47	0.00
Treatment outcome (improvement/stabilization/no metastasis = 0; relapse/prolongation/metastasis = 1) vs. N0-N3	0.15	0.21
Treatment outcome (improvement/stabilization/no metastasis = 0; relapse/prolongation/metastasis = 1) vs. stage	0.17	0.17

sults show that high plasma miRNA-497 levels are connected to BC and correlate with the progression of the disease. Though there is no correlation with tumor size, the link with tumor cell invasion into the regional lymph nodes is present. Our data also indicates that miRNA-497 level increases significantly in patients younger than 45 years old, while it is lower in older patients, but does not correspond with that of healthy women. These results can be useful in the study of the disease, though they differ from earlier data, which needs to be investigated further. Particularly, published data indicates a decrease in miRNA-497 expression in BC, which then explains the loss or a decrease in the role of miRNA-497 as a cell proliferation suppressor [10]. On the contrary, in the analyzed sample, we found a link between high miRNA-497 levels and a tendency to disease progression.

A low level of miRNA-497 expression was observed in patients with triple-negative BC [12]. Our work did not reveal a dependency of plasma miRNA-497 levels on the molecular type of BC, though a tendency to correlation with the triple-negative type was present. Evidently, the sample size of our study was not sufficient for discerning such a correlation, but that does not mean that it cannot be established by further research.

Expression levels of some miRNAs can become a biomarker in predicting the outcome of cancer. Certain miRNA panels can potentially become prognostic biomarkers for BC. In that fashion, some data indicates a potentially better treatment prognosis for cervical and colorectal cancer patients in case of high miRNA-497 expression levels [8, 13]. However, in case of BC, similar observations were not supported by data from open sources. We attempted to analyze miRNA-497 levels in the blood of patients who received different chemotherapy regimens and we did not find a significant difference before or at the beginning of treatment and after a course of chemotherapy. Analysis of the results, which were obtained based on correlational analysis, indicated an association between higher miRNA-497 levels and a worse condition or prognosis of the disease in BC patients.

Comparison of acquired results with data represented in the literature [6] demonstrated certain differences, which can be explained by multiple variables in each study, such as differing population samples, different chemotherapy regimens, and other factors of patient treatment. In the end, it should be noted that the potential of plasma miRNA-497 levels requires further observations and statistical studies.

Conclusions

1. There is a correlation between plasma miRNA-497 and age in women with BC: miRNA-497 level increases significantly in premenopausal women, while the opposite tendency is true for healthy women.
2. A weak positive correlation was found between plasma miRNA-497 levels of BC patients and regional lymph node metastasis.
3. The level of miRNA-497 increased at the N3 stage in patients after APCT.
4. Tumor molecular subtype and immediate treatment outcomes do not affect blood plasma miRNA-497 levels of BC patients.

References

1. Liu Z., Wu S., Wang L. et al. Prognostic Value of MicroRNA-497 in Various Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis. Markers*. 2019. 2019. 2491291. doi: 10.1155/2019/2491291.
2. Luo G., He K., Xia Z. et al. Regulation of microRNA-497 expression in human cancer. *Oncol. Lett.* 2021. 21(1). 23. doi: 10.3892/ol.2020.12284.
3. Tao S., Li H., Ma X. et al. Methylation-Mediated Silencing of MicroRNA-497 Promotes Breast Cancer Progression Through Up-Regulation of Mucin1. *Front. Oncol.* 2020. 10. 552099. doi: 10.3389/fonc.2020.552099.
4. Li D., Zhao Y., Liu C. et al. Analysis of MiR-195 and MiR-497 expression, regulation and role in breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2021. 17(7). 1722-1730. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1800.
5. Li Y., Hua K., Jin J. et al. miR-497 inhibits proliferation and invasion in triple-negative breast cancer cells via YAP1. *Oncology Letters.* 2021. 22(2). 580. doi: 10.3892/ol.2021.12841.

6. Wang S., Li H., Wang J. et al. Expression of microRNA-497 and its prognostic significance in human breast cancer. *Diagn. Pathol.* 2013. 8. 172. doi: 10.1186/1746-1596-8-172.

7. Shen L., Li J., Xu L. et al. miR-497 induces apoptosis of breast cancer cells by targeting Bcl-w. *Exp. Ther. Med.* 2012. 3(3). 475-80. doi: 10.3892/etm.2011.428.

8. Guo S.T., Jiang C.C., Wang G.P. et al. MicroRNA-497 targets insulin-like growth factor 1 receptor and has a tumour suppressive role in human colorectal cancer. *Oncogene.* 2013. 32(15). 1910-1920. doi: 10.1038/ncr.2012.214.

9. Jiang Y.S., Meng Q.H., Qi J.Q. et al. MiR-497 promotes metastasis of colorectal cancer cells through Nrdp1 inhibition. *Tumour Biol.* 2015. 36(10). 7641-7647. doi: 10.1007/s13277-015-3489-9.

10. Liu J., Zhou Y., Shi Z. et al. microRNA-497 modulates breast cancer cell proliferation, invasion, and survival by targeting SMAD7. *DNA Cell. Biol.* 2016. 35(9). 521-529. doi: 10.1089/dna.2016.3282.

11. Feliciano A., González L., Garcia-Mayea Y. et al. Five microRNAs in serum are able to differentiate breast cancer patients from healthy individuals. *Front. Oncol.* 2020. 10. 586268. doi: 10.3389/fonc.2020.586268.

12. Chang Y.Y., Kuo W.H., Hung J.H. et al. Deregulated microRNAs in triple-negative BC revealed by deep sequencing. *Mol. Cancer.* 2015. 14. 36. doi: 10.1186/s12943-015-0301-9.

13. Luo M., Shen D., Zhou X. et al. MicroRNA-497 is a potential prognostic marker in human cervical cancer and functions as a tumor suppressor by targeting the insulin-like growth factor 1 receptor. *Surgery.* 2013. 153(6). 836-847. doi: 10.1016/j.surg.2012.12.004.

Received 27.10.2023

Revised 03.12.2023

Accepted 10.12.2023 ■

Information about author

Harashchenko O.O., R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: Harashchenko@gmail.com, oksanaclinic@gmail.com

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Гарашченко О.О.

Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології імені Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ, Україна

Аналіз плазмового рівня міРНК-497 у крові хворих на рак молочної залози

Резюме. Актуальність. Рак молочної залози (РМЗ) є гетерогенним захворюванням з варіабельним клінічним перебігом, морфологічними й молекулярно-біологічними особливостями. Упродовж моніторингу клінічного перебігу патологічного процесу у хворих на РМЗ дослідники поставили завдання виявити можливий взаємозв'язок між клінічними проявами захворювання і рівнем експресії міРНК-497. Кореляція рівнів міРНК-497 з вираженістю клінічної симптоматики й біологічними субтипами пухлини може бути застосована для прогнозування клінічного перебігу хвороби, зокрема безрецидивної виживаності хворих на РМЗ. **Матеріали та методи.** Дослідили зв'язок рівня міРНК-497 у плазмі крові хворих на РМЗ з клініко-патологічними особливостями захворювання жінок двох груп: до 45 років і старше від 45 років. **Результати.** Встановлено вірогідно вищі рівні міРНК-497 у плазмі крові хворих у пременопаузальному віці порівняно з менопаузою, тоді як у здорових жінок відзначено протилежну тенденцію. Не виявлено залежності між рівнем міРНК-497 і розміром пухлин і стадією раку (Grade), але відзначено слабку позитивну кореляцію між рівнем міРНК-497

і стадією N0-N3, виражену тенденцію до зростання показника на стадії N3, яка в групі хворих після ад'ювантної поліхіміотерапії була вірогідною. Рівень міРНК-497 після першого й повторного курсу неoad'ювантної поліхіміотерапії не мав статистично значущої різниці. Не виявлено різниці показника між молекулярними субтипами РМЗ, а деяка різниця між хворими з HER2+ і тричі негативним раком не була переконливою з причини невеликої вибірки таких пацієнтів. Також не виявлено зв'язку між проаналізованим рівнем міРНК-497 і віддаленими результатами, а отримані позитивні найближчі результати потребують додаткових досліджень. **Висновки.** Аналіз рівня міРНК-497 може бути корисним при стадіюванні РМЗ. На думку авторів статті, доцільність продовження досліджень у цьому напрямі полягає перш за все в накопиченні масиву даних про рівні міРНК-497 в плазмі крові у хворих на РМЗ з метою виявлення взаємозв'язку експресії цього маркера з клінічним перебігом і прогнозом захворювання.

Ключові слова: міРНК-497; рак молочної залози; плазма крові; хіміотерапія; результати лікування

Аналіз плазмового рівня міРНК-497 у крові хворих на рак молочної залози

Резюме. Актуальність. Рак молочної залози (РМЗ) є гетерогенним захворюванням з варіабельним клінічним перебігом, морфологічними й молекулярно-біологічними особливостями. Упродовж моніторингу клінічного перебігу патологічного процесу у хворих на РМЗ дослідники поставили завдання виявити можливий взаємозв'язок між клінічними проявами захворювання і рівнем експресії міРНК-497. Кореляція рівнів міРНК-497 з вираженістю клінічної симптоматики й біологічними субтипами пухлини може бути застосована для прогнозування клінічного перебігу хвороби, зокрема безрецидивної виживаності хворих на РМЗ. **Матеріали та методи.** Дослідили зв'язок рівня міРНК-497 у плазмі крові хворих на РМЗ з клініко-патологічними особливостями захворювання жінок двох груп: до 45 років і старше від 45 років. **Результати.** Встановлено вірогідно вищі рівні міРНК-497 у плазмі крові хворих у пременопаузальному віці порівняно з менопаузою, тоді як у здорових жінок відзначено протилежну тенденцію. Не виявлено залежності між рівнем міРНК-497 і розміром пухлин і стадією раку (Grade), але відзначено слабку позитивну кореляцію між рівнем міРНК-497 і стадією N0-N3, виражену тенденцію до зростання показника на стадії N3, яка в групі хворих після ад'ювантної поліхіміотерапії була вірогідною. Рівень міРНК-497 після першого й повторного курсу неoad'ювантної поліхіміотерапії не мав статистично значущої різниці. Не виявлено різниці показника між молекулярними субтипами РМЗ, а деяка різниця між хворими з HER2+ і тричі негативним раком не була переконливою з причини невеликої вибірки таких пацієнтів. Також не виявлено зв'язку між проаналізованим рівнем міРНК-497 і віддаленими результатами, а отримані позитивні найближчі результати потребують додаткових досліджень. **Висновки.** Аналіз рівня міРНК-497 може бути корисним при стадіюванні РМЗ. На думку авторів статті, доцільність продовження досліджень у цьому напрямі полягає перш за все в накопиченні масиву даних про рівні міРНК-497 в плазмі крові у хворих на РМЗ з метою виявлення взаємозв'язку експресії цього маркера з клінічним перебігом і прогнозом захворювання.

Ключові слова: міРНК-497; рак молочної залози; плазма крові; хіміотерапія; результати лікування

Вступ

Оцінка показників плазми крові набуває все більшого значення в клінічній онкології. Досліджуються нові біомаркери онкологічного процесу, зокрема, такі як міРНК. МіРНК є гетерогенним набором малих некодуючих РНК, роль яких у клітинах пов'язана з регуляцією експресії генів або процесингу мРНК [1]. Порушення регуляції міРНК можуть бути чинником розвитку й прогресування онкологічних захворювань [2]. У літературі подано зовсім незначну кількість досліджень, які вказують на роль міРНК-497 у розвитку раку молочної залози (РМЗ) [3]. Наведені дані про

участь міРНК-497 у пригніченні проліферації та інвазії клітин РМЗ [3, 4], зокрема тричі негативного РМЗ [5]. Рівень експресії міРНК-497 був вищим у нормальних тканинах молочної залози порівняно з тканинами РМЗ [4]. Низька експресія міРНК-497 тісно корелює з низьким ступенем диференціювання пухлин, позитивною експресією HER-2 і вищою частотою метастазів у лімфатичних вузлах, прогресуючою клінічною стадією і нижчими показниками загальної 5-річної виживаності хворих [6, 7].

У літературі також наведені суперечливі дані щодо протипухлинної ролі міРНК-497 у різних клітинних

лінях РМЗ [8, 9]. Але є дані, що в нормальних тканинах міРНК-497 відіграє роль супресора онкогенезу, а порушення її синтезу може стати причиною розвитку онкологічного захворювання. Для можливості пояснення ролі міРНК-497 у розвитку РМЗ і прогностичного значення концентрації в плазмі крові міРНК-497 ми провели дослідження рівня цього показника у хворих з різними молекулярно-біологічними субтипами і стадіями РМЗ.

Мета: вивчити рівні міРНК-497 у плазмі крові хворих на РМЗ порівняно з відносно здоровими донорами, а також взаємозв'язок цих рівнів з клінічним перебігом онкологічного захворювання.

Матеріали та методи

У дослідження включені 88 пацієнток віком від 38 до 74 років: основна група складалася з 70 хворих на РМЗ, група порівняння — з 18 осіб (умовно здорових жінок). Хворі на РМЗ у комбінованому лікуванні отримували 4 курси неoad'ювантної поліхіміотерапії (НПХТ) і 6 курсів ад'ювантної поліхіміотерапії (АПХТ). Середній вік на час встановлення діагнозу — 48 років. Здійснено розподіл жінок за віком до 45 років і 45 і старше. Розрахунок об'єму пухлини здійснювали за формулою: $V = (a \times b^2)/2$ [10], де a — висота пухлини; b — ширина пухлини.

Екстракцію РНК проводили згідно з інструкцією виробника. Виробник Zymo Research (США) Quick-RNA Miniprep Kit (кат. № R1055). Екзогенний внутрішній контроль — А035 «Набір реагентів для визначення кількісного вмісту РНК», «Укрентех» (Україна); ендогенний внутрішній контроль — фрагменти гена ТВР і YWHAZ, що охоплюють діапазон від найменшого до найдовшого фрагментів.

Однокроковий мікс з ревертазою та полімеразою — М 08 «Однокроковий мікс ЗТ з інтеркалюючим барвником SYBR Green» («Укрентех», Україна). Ампліфікація згідно з інструкцією виробника. Для аналізу використовувався ампліфікатор Bio-Rad CFX-96 (Сінгапур). Програма аналізу і кількісної оцінки Bio-Rad CFX Maestro.

Калібратори кількісної оцінки внутрішніх контролів:

1. TCCTTTGCTTGCATCCCACAGACTATTTCCCTCATCCTATTTACTGCAGCAAATCTCTCC — 60 п.о.

2. TGCACAGGAGCCAAGAGTGAAGAACAGTCCAGACTGGCAGCAAGAAAATATGCTAGAGTTGTACAGAGTTGGGTTTTCCAGSTAAGTTCTTGGACTTCAAGATTCAGAATATGGTGGGGAGCTGTGATGTG — 132 п.о.

Методика оцінки кількості:

1. Для оцінки рівня екстракції використовувався екзогенний (доданий у зразок перед екстракцією у відомій концентрації) синтетичний внутрішній контроль А035 шляхом зіставлення внесеної концентрації та концентрації після проходження екстракції в кількісних показниках, розрахованих за допомогою програмного забезпечення Bio-Rad CFX Maestro. Унаслідок цього виводився коефіцієнт, він становив від 0,7 до 0,9. Зразки, у яких коефіцієнт екстракції був нижче за 0,7, підлягали повторній екстракції.

2. Для кількісної оцінки як позитивний контроль використовувалися синтетичні калібратори для кожної групи реакцій окремо в дублях і двох розведеннях з різницею у два порядки 100 і 10 000 копій відповідно, і за допомогою програмного забезпечення Bio-Rad CFX Maestro була отримана копійність на реакцію (зразки ставилися в дублях).

3. Для визначення копійності на мілілітр: Копії/мл = Кількість МікроРНК у реакції (дані приладу в копіях/реак)/Коефіцієнт екстракції × Кількість реакцій з одного елюату × Кількість екстракцій з 1 мл — фрагмент гена.

Статистичні дослідження проводили за допомогою програмного пакета SPSS 17.0 (SPSS, Чикаго, Іллінойс, США). Дані були наведені як середнє ± SEM. Однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA, Bonferroni *post hoc* test) і критерій Манна — Вітні (Mann-Whitney U-test) використані для дослідження значущості міжгрупових відмінностей. Критерій Спірмена використано для оцінки кореляції міРНК-497 з клініко-патологічними і молекулярно-біологічними особливостями РМЗ. Відмінності вважалися статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

Рівень міРНК-497 відрізнявся в жінок пре- і менопаузального віку (< 45 і ≥ 45 років) (табл. 1). Якщо в здорових жінок після 45 років рівень міРНК не досягав статистично значущої різниці, то у хворих на рак встановлено істотну різницю. У генеральній вибірці хворих до 45 років встановлено вірогідно вищий показник ($p = 0,01$), цю закономірність підтверджено в підгрупах хворих, які одержували АПХТ ($p = 0,05$) або НПХТ ($p = 0,02$). При цьому в жінок пременопаузального віку рівень міРНК-497 був значно вищим, ніж у жінок у менопаузі. Ці результати можуть вказувати на зв'язок між рівнем експресії міРНК-497 і розвитком РМЗ, роль вікового фактора в імовірності появи захворювання. Вікова залежність залишається не до кінця зрозумілою, оскільки невелика вибірка випадків, особливо здорових жінок, була досліджена, але одержані дані вказують на залежність між плазмовим рівнем міРНК-497 і РМЗ у жінок пременопаузального віку.

Проаналізовано зв'язок між стадією раку (Grade) і рівнем міРНК і не виявлено різниці між 1-ю і наступними стадіями захворювання (табл. 2). Разом з тим вірогідність різниці міРНК-497 між групами хворих з 2-ю та 3-ю стадією в підгрупі з АПХТ становила $p = 0,06$ і між групами з 1-ю та 3-ю стадіями в підгрупі з НПХТ дорівнювала $p = 0,07$. Ці результати можуть бути розглянуті як тенденція до залежності стадії РМЗ від збільшення плазмового рівня міРНК-497. Після кластеризації хворих за фактором віку цю тенденцію відзначено в категорії жінок до 45 років, а саме тенденцію росту рівня міРНК-497 при 3-й стадії раку.

Проведено кореляційний аналіз (критерій Спірмена) й оцінено міжгрупову відмінність з урахуванням стадії захворювання за класифікацією TNM. Виявлено позитивний зв'язок слабкої сили між рівнем міРНК-497 і стадією N ($r = 0,26$; $p = 0,03$).

Таблиця 1. Рівень міРНК-497 у здорових і хворих на рак молочної залози залежно від віку (Mean (SEM) × 10³)

Показник	Здорові			Хворі на РМЗ								
	Усі здорові	Групи за віком	p < 45 vs ≥ 45	АПХТ	p < 45 vs ≥ 45	р здорові vs хворі	НПХТ	p < 45 vs ≥ 45	р здорові vs хворі	Усі хворі	p < 45 vs ≥ 45	р здорові vs хворі
Вік, років	< 45	4,6 (1,4) n = 18	3,0 (1,2) n = 12	11,3 (6,4)	176,8 (85,0)	0,05	11,3 (6,4)	176,8 (85,0)	0,02	117,2 (56,2)	0,01	0,01
	≥ 45	7,8 (3,2) n = 6	34,9 (31,0)	0,09	0,04	0,08	49,3 (3,2)	0,04	0,28	44,8 (24,3)	0,01	0,18

Таблиця 2. Відмінність рівня міРНК-497 у хворих на рак молочної залози залежно від клініки захворювання та хіміотерапії (Mean (SEM) × 10³)

Показник	Група хворих на РМЗ і рівень імовірності											
	АПХТ	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	9,3 (5,9) n = 10				1,0 (0,9) n = 2					7,9 (5,0) n = 12		
2	2,4 (7,6) n = 10	0,33			94,9 (53,4) n = 22	NA				66,0 (36,2) n = 31	0,09	
3	157,7 (139,8) n = 3	0,12	0,06		138,0 (84,3) n = 15	NA	0,43			141,3 (72,6) n = 18	0,04	0,17
4		–			19,1 (8,5) n = 10	NA	0,36	0,41		23,7 (10,1) n = 8	0,07	0,31
< 1,0	12,6 (11,5) n = 5				33,0 (30,1) n = 4					21,6 (14,1) n = 9		
1,0–2,0	7,0 (5,8) n = 4	1,0			224,1 (211,3) n = 4	1,0				92,8 (85,0) n = 8	0,31	
2,0–5,0	2,5 (0,5) n = 5	1,0	1,0		244,8 (146,4) n = 9	0,92	1,0			184,3 (112,7) n = 14	0,18	0,36
≥ 5,0	54,2 (47,9) n = 9	1,0	1,0	1,0	37,4 (22,2) n = 30	1,0	0,93	0,18		41,3 (14,1) n = 39	0,29	0,21
1	11,6 (3,5) n = 11				254,7 (90,0) n = 8					114,0 (67,0) n = 19		
2	44,9 (13,5) n = 11	0,41			75,3 (13,9) n = 29	0,13				66,9 (31,3) n = 40	0,45	
3	45 n = 1	NA	NA		9,1 (7,2) n = 5	0,53	1,0			7,6 (6,1) n = 6	0,28	0,35
4	–				17,7 (15,8) n = 5	0,60	1,0	1,0		17,7 (15,8) n = 5	0,46	0,35

Закінчення табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
N	0	8,7 (4,2) n = 16				196,9 (165,6) n = 6				60,1 (46,1) n = 22			
	1	2,3 (0,6) n = 4	1,0			39,8 (25,6) n = 26	1,0			31,8 (22,3) n = 30	0,15		
	2	-				98,5 (76,7) n = 11	1,0	1,0		98,5 (76,7) n = 11	0,11	0,27	
	3	157,7 (139,8) n = 3	0,02	0,05		263,7 (250,3) n = 4	0,60	1,0	1,0	218,3 (145,4) n = 7	0,03	0,08	0,21
Метастази		0							n = 77				
		1								n = 8			
		HER2+								0,2 (0,1); Me = 0,1 n = 4			
Молекулярний тип		Люмінальний А								18,1 (12,9); Me = 1,3 n = 13	NA		
		Люмінальний В								55,6 (27,7); Me = 3,5 n = 34	NA	0,11	
		Тричі негативний								148,2 (78,1); Me = 2,7 n = 19	0,04	0,29	0,36

Примітка: NA — статистично не оцінено.

У генеральній вибірці хворих показник статистично значуще збільшився при N3 стадії (тенденція спостерігалась і при порівнянні N0-N2), а результат лінійної регресії — $R^2 = 0,04$. Різниця між порівнюваними групами двох схем лікування не виявлено. Одержані результати можна інтерпретувати наступним чином: існує вірогідність позитивної залежності між плазмовим рівнем міРНК-497 і стадією РМ3, але це потребує додаткового аналізу на більшій вибірці хворих.

Зв'язку рівня міРНК-497 з розміром пухлини не виявлено ($r = 0,11$; $p = 0,35$). У наших спостереженнях відсутня різниця як у генеральній вибірці досліджуваних значень, так і у підгрупах двох схем лікування. Хоча відзначено тенденцію до росту міРНК-497 при об'ємі пухлини від 1,0 до 5,0 см³ (при цьому істотно зростає значення дисперсії; гіпотетично різниця могла бути вірогідною за умови більшої кількості випадків у генеральній вибірці).

Проведено однофакторний дисперсійний аналіз і визначено групову відмінність за непараметричним критерієм Манна — Вітні показників міРНК-497 у випадках чотирьох молекулярних типів раку: люмінальний А (n = 13), люмінальний В (n = 34), HER2+ (n = 4), тричі негативний (n = 19). Статистично значущої різниці між групами порівняння не виявлено (висока дисперсія в кожній із груп). Недостатня вибірка HER2+ для аналізу не дає довіри щодо результатів статистичної оцінки в групі хворих цього молекулярного типу. Тобто в цьому дослідженні вірогідного зв'язку міРНК-497 з молекулярним типом не виявлено.

Зроблено спробу провести аналіз залежності результату лікування від вихідного показника міРНК-497 на етапі встановлення діагнозу (табл. 3). Для цього хворих було розподілено на дві категорії: перша — регресія, стабілізація, без рецидиву й метастазів; друга — прогресування, метастаз, рецидив. За такої постановки фактора дослідження виявлено зв'язок помірної сили щодо безпосереднього результату ($r = 0,30$; $p = 0,01$) і результату 2–3-річного спостереження (n = 70) ($r = 0,38$; $p = 0,01$). Хворі з негативним результатом лікування (n = 6) мали I (n = 1), II (n = 1), III (n = 2) і IV (n = 1) стадії. Слід врахувати те, що в досліджуваних хворих встановлено слабкий позитивний зв'язок ($r = 0,25$; $p = 0,04$) між рівнем міРНК-497 та ураженням регіональних лімфатичних вузлів. У групі хворих на РМ3 після НПХТ відмічено тенденцію до збільшення рівня міРНК-497 на стадії N3 щодо N1-N2, а в групі після АПХТ різниця була статистично значущою (N0 vs N3: $p = 0,02$; N2 vs N3: $p = 0,05$).

Результат аналізу показав статистично значущий зв'язок між рівнем міРНК-497 і безпосереднім результатом і 2–3-річним аналізом лікування, але питання про клінічну значущість цих статистичних даних потрібно досліджувати далі.

Таблиця 3. Кореляція між вихідним рівнем міРНК-497 і результатом лікування

Показник (VAR vs VAR)	Rho	p
497-RNA vs безпосередні результати (поліпшення/зменшення = 1; без динаміки = 2; збільшення = 3)	0,30	0,01
497-RNA vs ефект лікування (позитивний/стабілізація/без метастазів = 0; рецидив, пролонгація, метастази = 1)	0,38	0,00
497-miRNA vs N0-N3	0,25	0,04
497-miRNA vs Stage (I-IV)	0,23	0,05
Віддалені результати (стабілізація = 1; рецидив, смерть = 2 vs N0-N3)	0,04	0,73
Віддалені результати (стабілізація = 1; рецидив, смерть = 2 vs Stage)	0,09	0,45
Безпосередні результати (поліпшення/зменшення = 1; без динаміки = 2; збільшення = 3) vs ефект лікування (позитивний/стабілізація/без метастазів = 0; рецидив, пролонгація, метастази = 1)	0,47	0,00
Ефект лікування (позитивний/стабілізація/без метастазів = 0; рецидив, пролонгація, метастази = 1) vs N0-N3	0,15	0,21
Ефект лікування (позитивний/стабілізація/без метастазів = 0; рецидив, пролонгація, метастази = 1) vs Stage	0,17	0,17

Оцінка плазмового рівня міРНК-497 повторно після курсу НПХТ (n = 18) не показала статистично значущої різниці між повторними спостереженнями (p = 0,50).

Отже, у хворих на РМЗ встановлено зв'язок між плазмовим рівнем міРНК-497 і більш пізньою стадією захворювання з ураженням лімфатичних вузлів. Рівень міРНК-497 був вірогідно вищим у жінок, хворих на РМЗ, у пременопаузальному віці, але не відрізнявся між групами двох схем ПХТ і не мав різниці між першою і наступною НПХТ.

Обговорення

У поданому дослідженні зроблено спробу відкрити новий шлях у вивченні й діагностиці раку молочної залози. Наші результати показують, що високі рівні міРНК-497 у плазмі крові пов'язані з раком молочної залози і мають зв'язок з прогресуванням захворювання. Хоча не виявлено зв'язку з розміром пухлини, встановлено зв'язок з інвазією пухлинних клітин у регіонарні лімфатичні вузли. Наші дані також показали, що рівень міРНК-497 істотно зростає у хворих до 45 років, тоді як у старших хворих є меншим, але не відповідає показникам у здорових жінок. Ці результати можуть бути корисними у вивченні захворювання, хоча отримані нами дані відрізняються від відомих, і це потребує подальших досліджень. Зокрема, опубліковані результати [10] вказують на зниження експресії міРНК-497 при раку молочної залози, і цим пояснюється втрата або ослаблення супресивної дії міРНК-497 на проліферацію клітин. У проаналізованій нами вибірці хворих на РМЗ встановлено високий рівень міРНК-497 при прогресуванні захворювання.

Дослідниками виявлено низький рівень експресії міРНК-497 у хворих на тричі негативний рак молочної залози [12]. У роботі ми не отримали переконливих доказів залежності плазмового рівня міРНК-497 від молекулярного субтипу раку, хоча тенденція щодо зв'язку з тричі негативним типом спостерігалась. Очевидно, це пов'язано з недостатньою кількістю спостережень для підтвердження такої залежності, але це не свідчить, що при наступних дослідженнях така залежність не може бути встановленою.

Рівні експресії деяких міРНК можуть стати маркерами в передбаченні прогнозу клінічного перебігу пухлинного процесу, а певні панелі рівнів міРНК можуть стати прогностичними біомаркерами РМЗ. Так, деякі дані літератури вказують на потенційно кращий прогноз результатів лікування хворих на рак шийки матки і колоректальний рак, якщо експресія міРНК-497 є високою [8, 13]. Разом з тим подібних спостережень у категорії хворих на рак молочної залози ми у відкритих джерелах не знайшли, тому зробили спробу проаналізувати зв'язок рівнів міРНК-497 у плазмі крові пацієнтів, яким проводили різні схеми хіміотерапії, і також не виявили вірогідної різниці між показниками до або на початку лікування і після курсу хіміотерапії. Аналіз результатів, які були одержані на основі кореляційного аналізу, вказує на зв'язок між вищими показниками міРНК-497 і гіршим станом або прогнозом захворювання в пацієнтів із раком молочної залози.

Порівняння отриманих результатів з літературними даними [6] продемонструвало певні відмінності, що можна пояснити багатофакторністю в кожному дослідженні, як-от різною популяційною вибіркою пацієнтів, різними схемами хіміотерапії та іншими чинниками, що впливають на результати лікування хворих. Слід зауважити, що потенційна можливість досліджень плазмових рівнів міРНК-497 потребує подальших спостережень і статистичних досліджень.

Подані результати дослідження окреслюють новий горизонт можливостей для практичного лікаря в оцінці індивідуальних особливостей клінічного перебігу РМЗ у різних категорій хворих. Встановлено, що рівень експресії міРНК-497 у плазмі крові корелює з прогресуванням пухлинної хвороби, причому це не залежить від розміру пухлини або складу хіміотерапевтичного протоколу.

Висновки

1. У жінок, хворих на РМЗ, існує зв'язок рівня міРНК-497 у плазмі крові з віком: у пременопаузальному віці показник міРНК-497 різко зростає, тоді як у здорових жінок спостерігається протилежна тенденція.

2. У хворих на РМЗ існує статистично значущий позитивний зв'язок слабкої сили між рівнем міРНК-497 у плазмі крові та появою метастазів у регіонарні лімфатичні вузли.

3. Рівень міРНК-497 зростає при N3 у хворих після АПХТ.

4. Рівні міРНК-497 у плазмі крові хворих на РМЗ не корелюють з молекулярним субтипом пухлини й отри- манними найближчими результатами лікування.

Список літератури

1. Liu Z., Wu S., Wang L. et al. Prognostic Value of MicroRNA-497 in Various Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis. Markers*. 2019. 2019. 2491291. doi: 10.1155/2019/2491291.

2. Luo G., He K., Xia Z. et al. Regulation of microRNA-497 expression in human cancer. *Oncol. Lett*. 2021. 21(1). 23. doi: 10.3892/ol.2020.12284.

3. Tao S., Li H., Ma X. et al. Methylation-Mediated Silencing of MicroRNA-497 Promotes Breast Cancer Progression Through Up-Regulation of Mucin1. *Front. Oncol*. 2020. 10. 552099. doi: 10.3389/fonc.2020.552099.

4. Li D., Zhao Y., Liu C. et al. Analysis of MiR-195 and MiR-497 expression, regulation and role in breast cancer. *Clin. Cancer Res*. 2021. 17(7). 1722-1730. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1800.

5. Li Y., Hua K., Jin J. et al. miR-497 inhibits proliferation and invasion in triple-negative breast cancer cells via YAP1. *Oncology Letters*. 2021. 22(2). 580. doi: 10.3892/ol.2021.12841.

6. Wang S., Li H., Wang J. et al. Expression of microRNA-497 and its prognostic significance in human breast cancer. *Diagn. Pathol*. 2013. 8. 172. doi: 10.1186/1746-1596-8-172.

7. Shen L., Li J., Xu L. et al. miR-497 induces apoptosis of breast cancer cells by targeting Bcl-w. *Exp. Ther. Med*. 2012. 3(3). 475-80. doi: 10.3892/etm.2011.428.

8. Guo S.T., Jiang C.C., Wang G.P. et al. MicroRNA-497 targets insulin-like growth factor 1 receptor and has a tumour suppressive role in human colorectal cancer. *Oncogene*. 2013. 32(15). 1910-1920. doi: 10.1038/onc.2012.214.

9. Jiang Y.S., Meng Q.H., Qi J.Q. et al. MiR-497 promotes metastasis of colorectal cancer cells through Nrdp1 inhibition. *Tumour Biol*. 2015. 36(10). 7641-7647. doi: 10.1007/s13277-015-3489-9.

10. Liu J., Zhou Y., Shi Z. et al. microRNA-497 modulates breast cancer cell proliferation, invasion, and survival by targeting SMAD7. *DNA Cell. Biol*. 2016. 35(9). 521-529. doi: 10.1089/dna.2016.3282.

11. Feliciano A., González L., Garcia-Mayea Y. et al. Five microRNAs in serum are able to differentiate breast cancer patients from healthy individuals. *Front. Oncol*. 2020. 10. 586268. doi: 10.3389/fonc.2020.586268.

12. Chang Y.Y., Kuo W.H., Hung J.H. et al. Deregulated microRNAs in triple-negative BC revealed by deep sequencing. *Mol. Cancer*. 2015. 14. 36. doi: 10.1186/s12943-015-0301-9.

13. Luo M., Shen D., Zhou X. et al. MicroRNA-497 is a potential prognostic marker in human cervical cancer and functions as a tumor suppressor by targeting the insulin-like growth factor 1 receptor. *Surgery*. 2013. 153(6). 836-847. doi: 10.1016/j.surg.2012.12.004.

Отримано/Received 27.10.2023

Рецензовано/Revised 03.12.2023

Прийнято до друку/Accepted 10.12.2023 ■

Information about author

Harashchenko O.O., R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: Harashchenko@gmail.com, oksanaclinic@gmail.com

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

O.O. Harashchenko

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Analysis of plasma miRNA-497 levels in the blood of patients with breast cancer

Abstract. Background. Breast cancer is a heterogeneous disease with a variable clinical course, morphological and clinical features. When monitoring the clinical course of the pathological process, the researchers set the task of identifying a possible relationship between the clinical manifestations of the disease and the level of miRNA-497 expression. The correlation of miRNA-497 levels with the severity of clinical symptoms and biological subtypes of the tumor can be used to predict the clinical course of the disease, in particular, the relapse-free survival. **Materials and methods.** The relationship between the level of miRNA-497 in the blood plasma of patients with breast cancer and the clinical and pathological features of the disease in women of two groups (< 45 and ≥ 45 years) was studied. **Results.** It was found that miRNA-497 levels were significantly higher in the plasma of premenopausal compared to menopausal women, while the opposite is true for healthy women. We did not find a link between miRNA-497 and tumor size and clinical stage, though a weak positive correlation between miRNA-497 levels and

the N0-N3 stage was noted, with a pronounced increase at the N3 stage, which was reliable in the group of patients after adjuvant polychemotherapy. MiRNA-497 levels after the first and second courses of non-adjuvant polychemotherapy did not differ statistically significant. There was no correlation between miRNA-497 concentration and the molecular subtype of breast cancer, and the difference between patients with HER2+ type and the triple-negative type was not convincing due to the small sample size. Also, no connection was found between the analyzed miRNA-497 levels and follow-up results, and positive initial results require additional research and analysis. **Conclusions.** Analysis of miRNA-497 levels can be useful in the study of the molecular type and stage of breast cancer. Prospects for further research are in analyzing this indicator in a larger sample of breast cancer patients, obtaining remote follow-up results, and comparison with other types of miRNA.

Keywords: miRNA-497; breast cancer; blood plasma; chemotherapy; treatment results

УДК 616-036.22+578.834.1+621.386.8+615.849.5

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.6.2.2023.88>Гладких Ф.В.^{1,2}, Кошурба І.В.^{2,3}, Кулініч Г.В.¹¹Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна²Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, м. Харків, Україна³Комунальне некомерційне підприємство «Чернівецький обласний перинатальний центр», м. Чернівці, Україна

Низькодозова променева терапія при COVID-19

Резюме. Актуальність. Променева терапія (ПТ) є однією з найефективніших лікувальних тактик у хворих зі злякисними новоутвореннями, а також відіграє важливу роль у лікуванні неонкологічних захворювань. Пандемія COVID-19 спонукала до перегляду давно забутої ідеї використання низькодозової променевої терапії (НДПТ) у пацієнтів із частковою та інтерстиціальною пневмонією. Історично склалося так, що з 1905 р. до середини 1940-х років НДПТ використовувалась для лікування пневмоній, і дані свідчать про те, що це могло підвищити виживання й забезпечити швидке полегшення респіраторних симптомів. **Мета:** узагальнити сучасні відомості щодо можливості застосування низькодозової променевої терапії в лікуванні хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19). **Матеріали та методи.** Виконано підбір публікацій, у яких висвітлювались відомості про можливість застосування низькодозової променевої терапії в лікуванні хворих на COVID-19. На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: COVID-19, низькодозова променева терапія. На другому етапі вивчались резюме статей і виключались публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури і релевантність досліджень. **Результати.** Станом на 01.08.2023, за даними ClinicalTrials.gov, серед 9244 клінічних досліджень, асоційованих з COVID-19, проводиться 16 клінічних досліджень, присвячених вивченню ефективності НДПТ у лікуванні хворих на COVID-19, у які вже залучено 1038 пацієнтів. Найбільша кількість досліджень проводиться в країнах Європи. Було показано, що НДПТ вибірково послаблює окиснювальний стрес щодо запального подразника й інгібує шлях продукції оксиду азоту. Це може сприяти його протизапальній дії та ефекту на судини. У той же час індукується гемоксигеназа-1 та інші антиоксиданти, опосередковані Nrf2, що є основним регулятором ендогенних антиоксидантних, антистресових, анальгетичних реакцій, а також тісно пов'язане з нікотинамід-аденін-динуклеотид-фосфатом і метаболічним шляхом пентозофосфату. Nrf2 може бути вирішальним для полегшення болю, пов'язаного з утворенням набряку та, імовірно, є головним гравцем у ефектах НДПТ, тоді як прямі функціональні ефекти низької дози радіації на автономну нервову систему і ноцицепцію, імовірно, менші. **Висновки.** З 1905 до 1946 р. дослідники опублікували результати понад 15 клінічних досліджень ефективності рентгенотерапії при запальних захворюваннях легень, які охопили понад 850 пацієнтів і продемонстрували високу лікувальну ефективність ПТ при вказаній патології. На сьогодні у світі проводиться 16 клінічних досліджень, присвячених вивченню ефективності НДПТ у лікуванні хворих на COVID-19, у які вже залучено 1038 пацієнтів. Ризик індукованого радіацією раку легень і молочної залози для 25-річної жінки, яка піддалася опроміненню всієї грудної клітки 1 Гр, може досягати 5,9 і 5,5 % відповідно.

Ключові слова: променева терапія; низькодозова променева терапія; COVID-19; атипична пневмонія; запалення; протизапальна дія

© «Практична онкологія» / «Practical oncology» («Praktična onkologija»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Гладких Ф.В., Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Пушкінська, 82, м. Харків, 61024, Україна; e-mail: fedir.hladykh@gmail.com, тел.: +38 (099) 782-78-72

For correspondence: Hladkykh F.V., State Organization "Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Pushkinska st., 82, Kharkiv, 61024, Ukraine; e-mail: fedir.hladykh@gmail.com, tel.: +38 (099) 782-78-72

Full list of authors information is available at the end of the article.

Вступ

Променева терапія (ПТ) на сьогодні є однією з найефективніших лікувальних тактик у хворих зі злоякісними новоутвореннями. У той же час вона відіграє не менш важливу роль у лікуванні неонкологічних захворювань. Добре відомо про ефективність ПТ у лікуванні пацієнтів з хірургічною патологією (гідроаденіт, флегмона, парапроктит, мастит тощо), неврологічними розладами (невралгія, радикуліт тощо), хворобами опорно-рухової системи (плантарний фасциїт, артрит тощо), шкіри та ін. [1, 2].

Зацікавленість щодо ефективності рентгеновського опромінення в лікуванні захворювань запального й інфекційного генезу сформувалась у радіологічному товаристві на початку ХХ ст. [3, 4]. На той час повідомлялось про ефективність рентгенотерапії при лікуванні хворих на паротит, бешихове запалення, карбункули, туберкульоз, мастит, абсцеси, анкілозуючий спондиліт, панарицій, екзему, псоріаз, актиномікоз, пароніхій, отит, синусит, артрит, анаеробну гангрену, інфекції внутрішнього вуха тощо, що стало підґрунтям для спроб лікування радіотерапією хворих на пневмонію, смертність від якої на той час (1930 р.) сягала 30 % [3–7].

11 березня 2020 р. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила коронавірусну хворобу (COVID-19) світовою пандемією, а COVID-19-асоційований гострий респіраторний дистрес-синдромом (ГРДС) став глобальною і надзвичайною ситуацією в галузі охорони здоров'я [8]. Пандемія COVID-19 спонукала до перегляду давно забутої ідеї використання *низькодозової променевої терапії (НДПТ)* у пацієнтів із частковою та інтерстиціальною пневмонією. Історично склалося так, що з 1905 р. до середини 1940-х років НДПТ використовувалась для лікування пневмоній, і дані свідчать про те, що це могло підвищити виживання і забезпечити швидке полегшення респіраторних симптомів, проте після розробки антибактеріальних і протизапальних засобів НДПТ була витіснена ними. Однак відсутність ефективної фармакотерапії проти SARS-CoV-2 спонукала до перегляду цієї старої парадигми [9].

Мета дослідження: узагальнити сучасні відомості щодо можливості застосування низькодозової променевої терапії в лікуванні хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19).

Матеріали та методи

Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com/>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com>) і Google Scholar (<https://scholar.google.com>), у яких висвітлювались відомості про можливості застосування низькодозової променевої терапії в лікуванні хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19). На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: COVID-19, низькодозова променева терапія. На другому етапі вивчались резюме статей і виключа-

лись публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Розроблення індивідуальних підходів до проведення антибластомної терапії у пацієнтів, які перенесли COVID-19», номер державної реєстрації: 0121U112052, прикладна, термін виконання 2022–2024 рр., наукові керівники — директор інституту, доктор медичних наук, професор М.В. Красносельський і доктор медичних наук, професор В.П. Старенький.

Результати та обговорення

Історичні віхи становлення клінічного застосування радіотерапії у лікуванні хворих на запальні захворювання легень у період 1905–1945 рр.

Перше повідомлення про використання рентгеновських променів для лікування пацієнтів із пневмонією датоване 1905 р., його авторам були J.H. Musser і D.L. Edsall з Університету Пенсільванії [10]. У 1916 р. A.J. Quimby і W.A. Quimby [11] повідомили про успішне лікування 12 хворих на пневмонію. У 1924 р. L. Heidenhain і C. Fried [12] провели дослідження впливу рентгеновських променів на клінічний перебіг пневмонії. Вони повідомили про 243 випадки гострих і підгострих інфекцій багатьох типів, які лікували рентгеновським опроміненням. Дослідники показали, що рентгеновське лікування зменшує не тільки запалення, що спостерігається при карбункулах й фурункулах, але й запалення інших типів незалежно від локалізації та етіології. Про здатність рентгеновського лікування прискорити одужання дітей, хворих на пневмонію, у 1925 р. повідомив G.N. Krost [13] на підставі обстеження 5 хворих з частковою пневмонією, 5 пацієнтів, хворих на бронхопневмонію, і 2 хворих з комбінованими ураженнями легень. 11 з 12 дітей продемонстрували помітне поліпшення стану після рентгенотерапії. Припущення про те, що діагностичне рентгеновське випромінювання може ініціювати процес загоєння при гострому мастоїдиті, було висловлено R. Schillinger у 1924 р., хоча він не повідомляв про це в літературі до 1932 р. [14]. Більше за обсягом дослідження було проведене E.V. Powell і співавт. [15, 16] й опубліковане у 1938 р., воно включало 231 пацієнта з частковою пневмонією і бронхопневмонією, серед яких рівень смертності становив приблизно 5 і 13 % відповідно, що було значно нижче порівняно з рівнем смертності без рентгеновського лікування.

У 1943 р. A. Oppenheimer [17] повідомив про застосування ним ПТ для лікування 56 пацієнтів, які отримували 0,35–0,9 Гр за допомогою рентгеновського випромінювання 130–150 кВ. Ця серія випадків цікава тим, що пацієнти, які отримували лікування, протягом кількох днів після появи симптомів вірусної пневмо-

нії відзначали поліпшення, тоді як пацієнти, які мали симптоми протягом одного тижня, не мали подібного поліпшення і часто застосовували повторну ПТ. Примітно, що двоє пацієнтів із симптомами, які з'явилися за 16 днів до ПТ, не отримали ніякої користі від лікування. А. Орпенгеймер дійшов висновку, що «рентгенотерапія вірусної пневмонії корисна на ранніх стадіях захворювання» [18].

У 1943 р. Н.Л. Correll і І.І. Cowan повідомили про власний досвід лікування 155 пацієнтів з вірусною пневмонією [19]. Більшість пацієнтів отримували підтримуючу терапію самостійно або лікувалися антибіотиками. Середня тривалість хвороби становила приблизно 12 днів. Підгрупа з 23 пацієнтів отримала 1,12 Гр рентгенівського випромінювання на уражену частку легень, яку повторили через 24 год у більшості пацієнтів, оскільки не було задовільної клінічної відповіді. У цій підгрупі пацієнтів середня тривалість хвороби становила 8,4 дня [18].

Загалом з 1905 до 1946 р. дослідники опублікували результати понад 15 клінічних досліджень ефективності рентгенотерапії при запальних захворюваннях легень, які охоплювали понад 850 пацієнтів і продемонстрували високу лікувальну ефективність ПТ при вказаній патології [3]. Проте із сучасної точки зору до наведених вище досліджень періоду 1905–1946 рр. слід ставитися обережно. Порівняно з існуючими стандартами вони мають низький рівень доказовості, деякі охоплюють невелику кількість пацієнтів, а в багатьох випадках відсутні відповідні контрольні групи. Крім того, протягом понад 70 років не було опубліковано жодного звіту про застосування НДПТ у хворих на пневмонії. Однак спільні висновки цих досліджень полягають у тому, що ПТ слід проводити на ранніх стадіях розвитку запалення, а ефективна доза коливається між 0,1 і 1,0 Гр [20].

Е.І. Calabrese і співавт. зазначали, що, незважаючи на той факт, що рентгенівське випромінювання використовувалося зі значним успіхом у лікуванні пневмонії з середини 1920-х до середини 1940-х років з повідомленнями про адекватні методологічні процедури, подальшим кроком має бути створення цілеспрямованої програми клінічних досліджень, які могли б оцінити використання рентгенівської терапії пневмонії як допоміжного лікування для пацієнтів з високим ризиком ускладнень [3].

Зниження зацікавленості лікарів до застосування ПТ у лікуванні запальних захворювань легень вочевидь пов'язане з початком ери сульфаніламідних препаратів — у 1935 р. Р. Domagk відкрив антибактеріальну активність прontosилу, який метаболізується до сульфаніламідів (стрептоциду) [21]. Знеболюючому й протизапальному ефектам ПТ майже перестали приділяти увагу після становлення нестероїдних протизапальних препаратів як самостійної групи лікарських засобів — у 1922 р. на ринку з'явився анальгін (метамізол натрію), у 1948 р. — фенілбутазон (бутадіон). Додатковою перешкодою щодо широкого застосування ПТ стала відсутність задовільних пояснень механізму дії вказаної методики лікування. Разом з тим негативний вплив на формування спектра показань до ПТ мало і становлен-

ня вчення про променеву токсичність — побоювання розвитку пошкоджень тканин і канцерогенезу [22, 23].

Пандемія COVID-19 уразила населення всіх країн світу. Незважаючи на те, що більшість інфікованих людей відчували легкі респіраторні симптоми або їх взагалі не було, у пацієнтів старшого віку (65 років та старші) із супутньою патологією COVID-19 може викликати тяжке запалення легень, що призводить до ГРДС, дихальної недостатності та смерті, незважаючи на проведення штучної вентиляції легень [24]. Станом на 01.08.2023 ВООЗ повідомила про понад 769 млн підтверджених випадків COVID-19, у тому числі про понад 6,9 млн смертей (<https://covid19.who.int>). Існуючих терапевтичних підходів для пацієнтів з COVID-19 й досі недостатньо, що призводить до високої летальності. Незважаючи на те, що щеплення доступні в усіх країнах, залишаються високими поширеність і смертність, швидко з'являються нові варіанти SARS-CoV-2 — усе це постійно поширюватиме його і загрожуватиме світу [25].

Інфекція COVID-19 відрізняється часовою послідовністю, у якій після початкової фази реплікації вірусу невеликий відсоток пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2 хворіли на серйозну форму пневмонії через порушення регуляції імунної відповіді, яка запускає масивне вивільнення цитокінів [26]. Надмірна запальна реакція, що розвивається через залучення і накопичення імунних клітин у легеневій паренхімі, призводить до ГРДС [27–29]. Вважається, що інтенсивне запалення при COVID-19, яке спостерігається в легеневій паренхімі, зумовлене запальним каскадом, характеризується підвищенням утворення інтерлейкіну-1 (IL-1), фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α) та інтерлейкіну-6 (IL-6) і запальних макрофагів M1 [24].

Варто зазначити, що лікування інфекцій і запальних станів є найбільш ефективним, якщо використовуються саме малі або помірні дози радіації, що свідчить про те, що радіація може мати протизапальну дію в межах певного діапазону доз, які відрізняються від діапазону доз при ПТ раку, який метою є знищення клітин і обираються найвищі дози, які може перенести нормальна тканина [30]. Сучасні стандарти ПТ локалізованих солідних ракових пухлин передбачають застосування комп'ютеризованих 3D-систем планування лікування, які підтримують стратегії, засновані на ПТ з модуляцією інтенсивності, мінімізуючи токсичність для суміжних тканин [23]. У лікуванні злоякісних пухлин класично застосовують фракціонований підхід до ПТ, при якому сумарна доза радіації поділяється на фракції. Найбільш поширеною схемою є фракціонування по 1,8–2,0 Гр 5 днів на тиждень протягом кількох тижнів [31, 32].

Рекомендації перших дослідників щодо дозування радіації для лікування інфекцій зазвичай вказують на 5–50 % мінімальної еритематозної дози для шкірних реакцій на 7–10-й день, яка знаходиться в діапазоні 0,3–3 Гр. По суті, був задіяний закон Арндта — Шульца (Rudolf Arndt і Hugo Schulz) про біомодуляцію, який стверджує: **мінімальні дози стимулюють, середні дози гальмують або пригнічують, а великі дози руйнують клітинну активність** [6].

Задовго до того, як високі дози ПТ стали стандартним методом лікування раку, НДПТ застосовували для лікування доброякісних захворювань саме через її протизапальний ефект [24]. Із середини ХХ ст. НДПТ дедалі більше обмежується лікуванням больових синдромів при дегенеративних захворюваннях суглобів, переважно в людей похилого віку, особливо у випадках, коли нестероїдні протизапальні засоби або кортикостероїди не є ефективними. У більшості випадків це остеоартрит суглобів, плечолопатковий періартрит, епіконділіт плеча і підшовний фасціїт з меншим акцентом на інфекціях, і це лікування виконується в основному в Німеччині та країнах Східної Європи [6, 34, 35].

У контексті радіаційного захисту «низька доза» означає 0,1 Гр або менше. Однак у сфері радіаційної онкології, де частка добової дози зазвичай становить 2 Гр, 6 тижнів терапії дають загальну дозу 60 Гр (2 Гр/день × 5 днів/тиждень × 6 тижнів), 1,0 Гр за один раз вважається низькою дозою [3]. Ефекти НДПТ відрізняються від високодозового опромінення: останнє викликає значне пошкодження ДНК, загибель клітин, пошкодження органів і навіть може спричинити гостру променевою хворобу. Навпаки, НДПТ, особливо при 0,1 Гр або менше, не викликає вищезазначеного ефекту. НДПТ має стимулюючий вплив на відновлення ДНК, антистресові білки й шляхи апоптоїчної смерті клітин, при цьому намагаються зменшити геномну нестабільність як генотоксичний ефект випромінювання. Усе це лежить в основі двох лікувально-значущих властивостей НДПТ: *гормезису*, який стимулює функцію клітин і клітинних сигнальних шляхів, і *адаптивної реакції*, яка є розвитком стійкості до наступного хімічного або фізичного стресу [33].

Для найкращої терапевтичної ефективності Е.С. Calabrese і співавт. рекомендовано діапазон доз від 0,2 до 2 Гр. На думку дослідників, ця НДПТ виявляється найбільш ефективною під час гострого захворювання, коли цитокіни досягають свого піку. За словами авторів, хворі на COVID-19 повинні отримувати разову сумарну дозу 0,3–0,5 Гр [36]. Хоча НДПТ не впливає на патоген-

ність вірусу, вона покращує ефективність протівірусної імунної відповіді [37, 38]. Радіація, на думку експертів, має більш локальний вплив на організм, ніж інші фармакологічні методи лікування зі значною системною дією. Локальне низькодозове опромінення легень значно зменшує запалення і тяжкість захворювання на ранніх і середніх стадіях інфекції SARS-CoV-2. Також було показано, що НДПТ посилює специфічні для вірусу імунні властивості, такі як активність природних кілерів (NK-клітин) і вироблення інтерферону [39].

D.N. Sharma встановив, що при НДПТ у 10 пацієнтів при впливі на обидві легені дозою 0,7 Гр одноразовою фракцією (NCT04394793) спостерігали 90,0 % клінічної відповіді. У жодного пацієнта не виявлено ознак гострої радіаційної токсичності [40].

У дослідженні A. Ameri (NCT04390412) у 10 пацієнтів з помірною пневмонією COVID-19, яких лікували НДПТ з одноразовою фракцією 0,5 або 1,0 Гр разом із лікуванням за національним протоколом, середнє поліпшення рівня SpO₂ на 1-й і 2-й дні після ПТ становило 2,4 ± 4,8 % і 3,6 ± 6,1 % відповідно з поліпшенням у 9 пацієнтів через 1 день [41].

У дослідженні N. Sanmamed (NCT-04420390) [42] 9 пацієнтів отримували опромінення 1,0 Гр на весь об'єм легень одноразово. Встановлено, що індекс SAFI (SatO₂/FiO₂) значно покращився через 72 години і тиждень після НДПТ (p = 0,01).

Загалом станом на 01.08.2023, за даними ClinicalTrials.gov, серед **9244 клінічних досліджень, асоційованих з COVID-19**, проводиться 16 клінічних досліджень, присвячених вивченню ефективності НДПТ у лікуванні хворих на COVID-19 (табл. 1, рис. 1), у які вже залучено 1038 пацієнтів. Найбільша кількість досліджень проводиться в країнах Європи (рис. 2).

Сучасні уявлення про терапевтичні механізми НДПТ у хворих на COVID-19

НДПТ у лікуванні хворих на COVID-19, очевидно, може мати унікальні переваги, що впливають з її успішної історії лікування запальних захворювань і невиліковної пневмонії [44, 45]:

1) НДПТ може націлюватися на запалені ділянки, наприклад легені, тоді як протівірусні, протизапальні препарати й статини є системними препаратами, які впливають на весь організм;

2) переваги НДПТ перевищують ризик довгострокових наслідків у випадку тяжкохворих пацієнтів із COVID-19;

3) НДПТ менш імовірно спричинить мутацію вірусу, стійку до ліків, порівняно з протівірусними препаратами.

Хоча клінічні результати НДПТ для пацієнтів з COVID-19 є багатообіцяючими, конкретні механізми її імунomodуючої дії залишаються не до

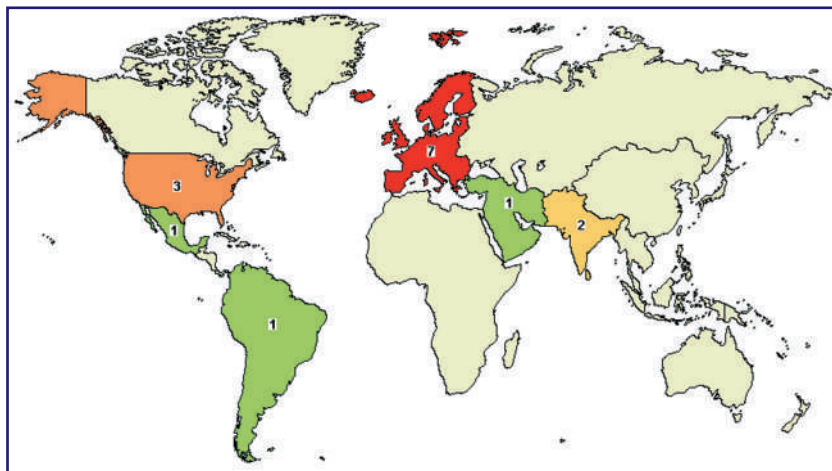


Рисунок 1. Карта клінічних досліджень ефективності низькодозової променевої терапії у хворих на COVID-19 (позначено 15 досліджень за даними ClinicalTrials.gov станом на 01.08.2023)

Примітка: загальна кількість клінічних досліджень 16 (у дослідженні NCT05694962 не вказано дослідницьку установу та її розташування).

Таблиця 1. Характеристика поточних клінічних досліджень ефективності низькодозової променевої терапії у хворих на COVID-19 (за даними ClinicalTrials.gov станом на 01.08.2023)

№ з/п	Номер дослідження	Назва клінічного дослідження	Назва установи (регіон, країна)	Термін дослідження	Кількість залучених пацієнтів	Вік, років	Доза ПТ, Гр [43]
1	2	3	4	5	6	7	8
1	NCT04394793	Низька доза променевої терапії при пневмонії COVID-19	All-India Institute of Medical Sciences (Delhi, India)	13.06.2020–09.2020	10	18+	0,7
2	NCT05694962	Низькодозова променева терапія при тяжкій пневмонії COVID-19	Немає даних	01.2023–12.2024	40	40–85	Немає даних
3	NCT04904783	Низькодозова променева терапія легень при помірному пневмонії COVID-19: пілотне дослідження типу «випадок — контроль»	Mahatma Gandhi Institute of Medical Sciences (Maharashtra, India)	01.06.2021–31.12.2021	20	50+	0,5
4	NCT04433949	Найкраща підтримуюча терапія з низькою дозою променевої терапії цілих легень або без неї для лікування COVID-19	Winship Cancer Institute (Georgia, USA)	12.06.2020–30.05.2023	52	50+	До 1,0
5	NCT04598581	Низькодозова променева терапія для тяжкого гострого респіраторного синдрому, асоційованого з Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), COVID-19	Basel University Hospital (Basel, Switzerland)	02.11.2020–09.04.2021	22	40+	1,0
6	NCT04427566	Низькодозова променева терапія цілих легень для пацієнтів з COVID-19 і респіраторним компромісом	Ohio State University Medical Center (Ohio, USA)	23.07.2020–31.12.2021	24	18+	0,8
7	NCT04534790	Протизапальний ефект низьких доз опромінення легень при пневмонії COVID-19	Social Secure Mexican Institute Leon (Guanajuato, Mexico)	24.07.2020–08.01.2021	30	18–100	1,0
8	NCT04493294	Низькодозова променева терапія цілих легень для літніх пацієнтів із пневмонітом COVID-19	Cantonal hospital Graubunden (Chur, Switzerland)	11.2020–12.2021	500	65+	Немає даних
9	NCT04377477	Низька доза променевої терапії легень при пневмонії COVID-19 (COLOR-19)	ASST Spedali Civili (Brescia, Italy)	10.05.2023–30.08.2022	30	50+	0,7
10	NCT04420390	Низькодозова променева терапія пневмонії COVID-19	Hospital Clínico San Carlos (Madrid, Spain)	01.05.2020–08.09.2020	41	60+	До 1,0
11	NCT04414293	Низькі дози легеневого опромінення у пацієнтів з інфекцією COVID-19 з поганим прогнозом	Hospital Provincial de Castellon (Castellon, Spain)	01.10.2020–31.12.2021	41	65+	Немає даних

Закінчення табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8
12	NCT04394182	Надзвичайно низькі дози радіаційної терапії COVID-19	1. Hospital La Milagrosa, Genesis Care (Madrid, Spain) 2. Hospital Vithas Valencia Consuelo (Valencia, Spain)	21.04.2020–21.03.2022	15	18–120	0,8
13	NCT04390412	Низькодозна радіо-терапія при пневмонії COVID-19	Imam Hossein Hospital Tehran (Iran, Islamic Republic)	04.05.2020–12.2020	5	60+	0,5–1,0
14	NCT04572412	Низькодозна променева терапія легень для лікування пневмонії COVID-19	Lancashire Teaching Hospitals (Preston, United Kingdom)	25.11.2020–30.06.2022	2	50+	0,5
15	NCT04466683	Низькодозна радіо-терапія для пацієнтів із пневмонією SARS-CoV-2 (COVID-19)	1. Boca Raton Regional Hospital Lynn Cancer Institute (Florida, USA) 2. Miami Cancer Institute (Florida, USA) 3. Loyola University Chicago (Illinois, USA) 4. Indiana University School of Medicine (Indiana, USA) 5. Lowell General Hospital Cancer Center (Massachusetts, USA) 6. Beaumont Hospital (Michigan, USA) 7. Ohio State University James Cancer Hospital (Columbus, Ohio, USA) 8. Hospital Universitario San Ignacio (Bogotá, Colombia)	28.08.2020–31.12.2022	100	50+	0,35–1,0
16	NCT04380818	Низькодозна проти-запальна променева терапія для лікування пневмонії, викликані COVID-19	1. Hospital Sant Joan de Reus (Tarragona, Spain) 2. Hospital Del Mar (Barcelona, Spain) 3. Hospital Universitario Madrid Sancharro (Madrid, Spain)	05.06.2020–01.11.2021	106	18–99	0,5

кінця з'ясованими [43]. Різні механізми можуть брати участь у зменшенні запалення за допомогою іонізуючого випромінювання, включно з індукцією апоптозу в імунних клітинах, секрецією протизапальних факторів і зниженням функції макрофагів [44]. Було визнано, що НДПТ не викликає панцитопенії або імуносупресії після лікування і не призводить до погіршення імунної активації або сповільнення кліренсу вірусу [46].

За даними D. Schae [23], на сьогодні запропоновано кілька механізмів дії НДПТ, деякі з яких можуть виявитися окремими аспектами єдиної комплексної реакції. По-перше, активація ендотеліальних клітин і їхня здатність зв'язувати лейкоцити є результатом двофазної відповіді на опромінення. Це корелює з підвищенням виділення або зниженням експресії селективних і продукцією протизапальних цитокінів [20].

Запалення та інфекція швидко порушують окисно-відновний гомеостаз через утворення активних форм кисню, властивість, спільну з іонізуючою радіацією. Це забезпечує можливий зв'язок для взаємодії. Такі окиснювально-відновні зсуви тісно пов'язані зі змінами метаболічного шляху і генерують сигнальні петлі окисидант-антиоксидант, які постійно відстежують окисно-відновний стан і повторюються для відновлення гомеостазу [48]. Крім того, надмірне запалення може викликати дисбаланс у транскapілярно-інтерстиціальній системі обміну рідини, що призводить до накопичення тканинної рідини і набряку [49]. Було показано, що НДПТ вибірково послаблює окиснювальний стрес до запального подразника [50] та інгібує шлях продукції оксиду азоту (NO) [51]. Це може сприяти його протизапальній дії та ефекту на судини. У той же час індукується гемоксигеназа-1 та інші антиоксиданти, опосередковані Nrf2 (*Nuclear factor erythroid 2-related factor-2*) [52, 53]. Nrf2 є основним регулятором ендогенних антиоксидантних, антистресових, анагетичних реакцій, а також тісно пов'язаний з нікотинамід-аденін-динуклеотид-фосфатом і метаболічним шляхом пентозофосфату. Nrf2 може бути вирішальним для полегшення болю, пов'язаного з утворенням набряку [54] і, ймовірно, є головним гравцем в ефектах НДПТ, тоді як прямі функціональні ефекти низької дози радіації на автономну нервову систему і ноцицепцію, ймовірно, менші [55].

Обмеження й ризику застосування НДПТ у хворих на COVID-19

С.Р. Hanna та співавт. [58] опублікували узагальнені відомості щодо ставлення клініцистів до використан-

ня НДПТ при COVID-19, сфокусувавшись на обмеженнях зазначеного лікувального підходу. Дослідники зазначають, що хоча інфраструктура ПТ добре розвинулена в багатьох країнах, проте не завжди наявні логістичні зв'язки з підрозділами інтенсивної терапії, тому можливості для лікування додаткових пацієнтів, які не мають раку, можуть бути обмеженими.

Попри послаблення симптомів COVID-19 при відносно низьких дозах ПТ виникає наукове й громадське занепокоєння щодо довгострокових побічних ефектів. Існує думка, що радіаційне опромінення спричинить довгострокові несприятливі наслідки, включно з ефектами сторонніх спостерігачів, окиснювальним стресом, хронічними запальними реакціями, цитотоксичністю, геномною нестабільністю і, зрештою, раком і дегенеративними станами [43, 56, 57].

На особливу увагу заслуговують дослідження D.G. Kirsch і співавт. (2020) [18], які оцінили довгочасні ризики індукції раку і смерті від раку внаслідок радіаційного опромінення при НДПТ усїєї грудної клітки дозою 0,5–1,0 Гр для пацієнтів з COVID-19. Модельні оцінки базувались на змішаній моделі передачі ризику між популяціями, яка враховує зважені внески адитив-



Рисунок 2. Карта клінічних досліджень ефективності низькодозової променевої терапії у хворих на COVID-19 у Європі (за даними *ClinicalTrials.gov* станом на 01.08.2023)

них і мультиплікативних моделей тканинних ризиків відповідно до методів. Ризики розвитку раку легень, молочної залози і стравоходу оцінювали для доз ураження органів 0,5 і 1 Гр для пацієнтів жіночої та чоловічої статі у віці опромінення 25, 45 і 65 років. Дослідники встановили, що ризик індукованого радіацією раку легень і молочної залози для 25-річної жінки, яка піддалася опроміненню всієї грудної клітки дозою 1 Гр, може досягати 5,9 і 5,5 % відповідно. Для 25-річного чоловіка ризик раку стравоходу, спричиненого радіацією, може досягати 0,32 %. Ризик різко знижується з віком для раку молочної залози і меншою мірою — для раку легень і стравоходу.

Окрім ризику раку, було показано, що низькі дози іонізуючого випромінювання збільшують ризики захворювань системи кровообігу протягом життя — ризик ішемічної хвороби серця становить приблизно одну третину ризику раку легень, що вказує на важливий додатковий компонент ризику, крім ризиків раку [18].

Висновки

1. З 1905 до 1946 р. дослідники опублікували результати понад 15 клінічних досліджень ефективності рентгенотерапії при запальних захворюваннях легень, які охопили понад 850 пацієнтів і продемонстрували високу лікувальну ефективність ПТ при вказаній патології. Спільність результатів цих досліджень полягає в тому, що ПТ слід проводити на ранніх стадіях розвитку запалення, а ефективність дози коливається між 0,1 і 1,0 Гр. Зниження зацікавленості лікарів до застосування ПТ у лікуванні запальних захворювань легень вочевидь пов'язане з початком ери антибактеріальних і протизапальних засобів. Однак відсутність ефективної фармакотерапії проти SARS-CoV-2 спонукала до перегляду цієї парадигми.

2. Станом на 01.08.2023, за даними ClinicalTrials.gov, серед 9244 клінічних досліджень, асоційованих з COVID-19, проводиться 16 клінічних досліджень, присвячених вивченню ефективності НДПТ у лікуванні хворих на COVID-19, у які вже залучено 1038 пацієнтів. Найбільша кількість досліджень проводиться в країнах Європи.

3. НДПТ вибірково послаблює окиснювальний стрес до запального подразника та інгібує шлях продукції оксиду азоту. Це може сприяти його протизапальній дії та ефекту на судини. У той же час індукується гемоксигеназа-1 та інші антиоксиданти, опосередковані Nrf2, що є основним регулятором ендогенних антиоксидантних, антистресових, анагетичних реакцій, а також тісно пов'язане з нікотинамід-аденін-динуклеотид-фосфатом і метаболічним шляхом пентозофосфату. Nrf2 може бути вирішальним для полегшення болю, пов'язаного з утворенням набряку і, ймовірно, є головним гравцем у ефектах НДПТ, тоді як прямі функціональні ефекти низької дози радіації на автономну нервову систему і ноцицепцію, ймовірно, менші.

4. Ризик індукованого радіацією раку легень і молочної залози для 25-річної жінки, яка піддалася опроміненню всієї грудної клітки дозою 1 Гр, може досягати

5,9 і 5,5 % відповідно. Для 25-річного чоловіка ризик раку стравоходу, спричиненого радіацією, може досягати 0,32 %. Окрім ризику раку було показано, що низькі дози іонізуючого випромінювання збільшують ризики захворювань системи кровообігу протягом життя — ризик ішемічної хвороби серця становить приблизно одну третину ризику раку легень.

Перспективи подальших досліджень. Отримані дані вказують на доцільність проведення в Україні клінічних досліджень ефективності променевої терапії у хворих на COVID-19.

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

Інформація про фінансування. Фінансування видатками Державного бюджету України. Роботу виконано в рамках відомчої науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Розроблення індивідуальних підходів до проведення антибластомної терапії у пацієнтів, які перенесли COVID-19», номер державної реєстрації: 0121U112052, прикладна, термін виконання 2022–2024 рр., наукові керівники — директор Інституту, доктор медичних наук, професор М.В. Красносельський і доктор медичних наук, професор В.П. Старенький.

Внесок авторів. *Гладких Ф.В.* — ідея огляду, розробка дизайну дослідження та аналіз отриманих результатів, редагування тексту рукопису; *Кочурба І.В.* — підбір літературних джерел, написання тексту статті, формулювання висновків; *Кулініч Г.В.* — підбір літературних джерел, написання тексту статті.

Список літератури

- Liu W., Haley B., Kwasny M., Li J.-J., Grdina D., Paunesku T. et al. *The Effects of Radiation and Dose-Fractionation on Cancer and Non-Tumor Disease Development. International Journal of Environmental Research and Public Health [Internet] 2012. 9(12). 4688-703. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph9124688>.*
- Pereslegin I.A., Podliashchuk E.L., Ustinova V.F. [Problems and perspectives of radiotherapy of non-tumor diseases]. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii. 1990 Jan-Feb. (1). 54-58. PMID: 2195760.*
- Calabrese E.J., Dhawan G. *How radiotherapy was historically used to treat pneumonia: could it be useful today? Yale. J. Biol. Med. 2013 Dec 13. 86(4). 555-70. PMID: 24348219; PMCID: PMC3848110.*
- Desjardins A. *Radiotherapy of inflammatory conditions. Journal of the American Medical Association. 1931. 96. 401-408.*
- Pendergrass E.P., Hodes P.J. *Roentgen irradiation in the treatment of inflammations. Am. J. Roentgenol. 1941. 45(1). 74-106.*
- Schae D., McBride W.H. *Opportunities and challenges of radiotherapy for treating cancer. Nat. Rev. Clin. Oncol. 2015 Sep. 12(9). 527-40. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.120. Epub 2015 Jun 30. PMID: 26122185; PMCID: PMC8396062.*
- Trott K.R. *Therapeutic effects of low radiation doses. Strahlenther. Onkol. 1994 Jan. 170(1). 1-12. PMID: 8303572.*
- Harapan B.N., Yoo H.J. *Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory*

- syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). *J. Neurol.* 2021 Sep. 268(9). 3059-3071. doi: 10.1007/s00415-021-10406-y. Epub 2021 Jan 23. PMID: 33486564; PMCID: PMC7826147.
9. Venkatesulu B.P., Lester S., Hsieh C.E., Verma V., Sharon E., Ahmed M., Krishnan S. Low-Dose Radiation Therapy for COVID-19: Promises and Pitfalls. *JNCI Cancer Spectr.* 2020 Nov 19. 5(1). pkaa103. doi: 10.1093/jncics/pkaa103. PMID: 33437924; PMCID: PMC7717342.
10. Musser J.H., Edsall D.L. A study of metabolism in leukaemia, under the influence of the x-ray. *Tr. A. Am. Physicians.* 1905. 20. 294-323.
11. Quimby A.J., Quimby W.A. Unresolved pneumonia: Successful treatment by roentgen ray. *New York Medical Journal.* 1916. 103. 681-683.
12. Heidenhain L., Fried C. Röntgenstrahlen und Entzündung (Roentgen irradiation in inflammations). *Archiv für Klinische Chirurgie.* 1924. 133. 624-665.
13. Krost G.N. Unresolved pneumonia in children. Treatment with roentgen ray. *American Journal of Diseases of Children.* 1925. 30(1). 57-71.
14. Schillinger R. The apparent herapeutic effect of the roentgen ray upon the clinical course of acute mastoiditis (preliminary report). *Radiology.* 1932. 18. 763-776.
15. Powell E.V. Roentgen therapy of lobar pneumonia. *Journal of the American Medical Association.* 1938. 110(1). 19-22.
16. Powell E.V. The treatment of acute pneumonias with roentgen rays. *Am. J. Roentgenol. & Rad. Therapy.* 1939. 41. 404-414.
17. Oppenheimer A. Roentgen therapy of interstitial pneumonia. *J. Pediatr.* 1943. 23. 534-538.
18. Kirsch D.G., Diehn M., Cucinotta F.A., Weichselbaum R. Lack of supporting data make the risks of a clinical trial of radiation therapy as a treatment for COVID-19 pneumonia unacceptable. *Radiother. Oncol.* 2020 Jun. 147. 217-220. doi: 10.1016/j.radonc.2020.04.060. Epub 2020 May 12. PMID: 32413531; PMCID: PMC7215144.
19. Correll H.L., Cowan I.I. Primary atypical pneumonia; analysis of therapeutic results in 155 cases. *US Nav. M. Bull.* 1943. 41. 980-987.
20. Rödel F., Keilholz L., Herrmann M., Sauer R., Hildebrandt G. Radiobiological mechanisms in inflammatory diseases of low-dose radiation therapy. *Int. J. Radiat. Biol.* 2007 Jun. 83(6). 357-66. doi: 10.1080/09553000701317358. PMID: 17487675.
21. Yazdankhah S., Lassen J., Midtvedt T., Solberg C.O. Historien om antibiotika [The history of antibiotics]. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2013 Dec 10. 133(23-24). 2502-7. Norwegian. doi: 10.4045/tidsskr.13.0145. PMID: 24326504.
22. Bergmann M., Graham E.A. Pneumonectomy for severe irradiation damage of the lung. *J. Thorac. Surg.* 1951 Dec. 22(6). 549-67. PMID: 14898572.
23. Schae D., McBride W.H. Flying by the seat of our pants: is low dose radiation therapy for COVID-19 an option? *Int. J. Radiat. Biol.* 2020 Oct. 96(10). 1219-1223. doi: 10.1080/09553002.2020.1767314. Epub 2020 May 26. PMID: 32401694; PMCID: PMC7725653.
24. Lara P.C., Nguyen N.P., Macias-Verde D., Burgos-Burgos J., Arenas M., Zamagni A. et al. Whole-lung Low Dose Irradiation for SARS-Cov2 Induced Pneumonia in the Geriatric Population: An Old Effective Treatment for a New Disease? Recommendation of the International Geriatric Radiotherapy Group. *Aging Dis.* 2020 May 9. 11(3). 489-493. doi: 10.14336/AD.2020.0506. PMID: 32489696; PMCID: PMC7220282.
25. Arenas M., Piqué B., Torres-Royo L., Acosta J.C., Rodríguez-Tomás E., De Febrer G. et al. Treatment of COVID-19 pneumonia with low-dose radiotherapy plus standard of care versus standard of care alone in frail patients: The SEOR-GICOR IPACOVID comparative cohort trial. *Strahlenther. Onkol.* 2023 Mar 31. 1-10. doi: 10.1007/s00066-023-02067-9. Epub ahead of print. PMID: 37000224; PMCID: PMC10064634.
26. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat. Rev. Immunol.* 2020. 20. 269-270. doi: 10.1038/s41577-020-0308-3.
27. Fung T.S., Liu D.X. Coronavirus infection, ER stress, apoptosis and innate immunity. *Front. Microbiol.* 2014. 5. 296. doi: 10.3389/fmicb.2014.00296.
28. Forchette L., Sebastian W., Liu T. A Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics. *Curr. Med. Sci.* 2021 Dec. 41(6). 1037-1051. doi: 10.1007/s11596-021-2395-1. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34241776; PMCID: PMC8267225.
29. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.* 2020 Jun. 20(6). 363-374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32346093; PMCID: PMC7187672.
30. Trott K.R., Kamprad F. Radiobiological mechanisms of anti-inflammatory radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 1999 Jun. 51(3). 197-203. doi: 10.1016/s0167-8140(99)00066-3. PMID: 10435813.
31. Wilkins A., Melcher A., Somaiah N. Science in Focus: Biological Optimisation of Radiotherapy Fraction Size in an Era of Immune Oncology. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.).* 2018 Oct. 30(10). 605-608. doi: 10.1016/j.clon.2018.07.001. Epub 2018 Jul 21. PMID: 30041845.
32. Gryazov A.B., Glavatskyi O.Ya., Chuvashova O.Yu., Kruchoch I.V., Griazov A.A., Starenkyi V.P. et al. Aspects of hypofractionation in modern radiation oncology. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology.* 2023. 31(2). 206-229. <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2023.206-229>.
33. Dunlap N.E., van Berkel V., Cai L. COVID-19 and low-dose radiation therapy. *Radiat. Med. Prot.* 2021 Dec. 2(4). 139-145. doi: 10.1016/j.radmp.2021.09.004. Epub 2021 Sep 10. PMID: 34522905; PMCID: PMC8429076.
34. Micke O., Seegenschmiedt M.H., Adamietz I.A., Kundt G., Fakhrian K., Schaefer U., Muecke R. German Cooperative Group on Radiotherapy for Nonmalignant Diseases (GCG-BD). Low-Dose Radiation Therapy for Benign Painful Skeletal Disorders: The Typical Treatment for the Elderly Patient? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2017 Jul 15. 98(4). 958-963. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.12.012. Epub 2016 Dec 18. PMID: 28258900.
35. Kriz J., Seegenschmiedt H.M., Bartels A., Micke O., Muecke R., Schaefer U., Haverkamp U., Eich H.T. Updated strategies in the treatment of benign diseases — a patterns of care study of the german cooperative group on benign diseases. *Adv. Radiat. Oncol.* 2018 Feb 26. 3(3). 240-244. doi: 10.1016/j.adro.2018.02.008. PMID: 30197936; PMCID: PMC6127969.
36. Calabrese E.J., Dhawan G., Kapoor R., Kozumbo W.J. Radiotherapy treatment of human inflammatory diseases and conditions: Optimal dose. *Hum. Exp. Toxicol.* 2019 Aug. 38(8). 888-898. doi: 10.1177/0960327119846925. Epub 2019 May 6. PMID: 31060383.
37. Rödel F., Arenas M., Ott O.J., Fournier C., Georgakilas A.G., Tapio S., Trott K.R., Gaipl U.S. Low-dose radiation therapy for

- COVID-19 pneumopathy: what is the evidence? *Strahlenther. Onkol.* 2020 Aug. 196(8). 679-682. doi: 10.1007/s00066-020-01635-7. Epub 2020 May 9. PMID: 32388805; PMCID: PMC7211051.
38. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28. 395(10229). 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: *Lancet.* 2020 Mar 28. 395(10229). 1038. PMID: 32171076; PMCID: PMC7270627.
39. Yang G., Kong Q., Wang G., Jin H., Zhou L., Yu D. et al. Low-dose ionizing radiation induces direct activation of natural killer cells and provides a novel approach for adoptive cellular immunotherapy. *Cancer. Biother. Radiopharm.* 2014 Dec. 29(10). 428-34. doi: 10.1089/cbr.2014.1702. PMID: 25402754; PMCID: PMC4267769.
40. Sharma D.N., Guleria R., Wig N., Mohan A., Rath G., Subramani V. et al. Low-dose radiation therapy for COVID-19 pneumonia: a pilot study. *Br. J. Radiol.* 2021 Oct 1. 94(1126). 20210187. doi: 10.1259/bjr.20210187. PMID: 34545760; PMCID: PMC9328067.
41. Ameri A., Ameri P., Rahnama N., Mokhtari M., Sedaghat M., Hadavand F. et al. Low-dose Whole-lung Irradiation for COVID-19 Pneumonia. Final Results of a Pilot Study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2021. 109. 859-866. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.11.065.
42. Sanmamed N., Alcantara P., Cerezo E., Gaztañaga M., Cabello N., Gómez S. et al. Low-Dose Radiation Therapy in the Management of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia (LOWRAD-Cov19): Preliminary Report. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2021. 109. 880-885. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.11.049.
43. Yu J., Azzam E.I., Jadhav A.B., Wang Y. COVID-19: The Disease, the Immunological Challenges, the Treatment with Pharmaceuticals and Low-Dose Ionizing Radiation. *Cells.* 2021 Aug 27. 10(9). 2212. doi: 10.3390/cells10092212. PMID: 34571861; PMCID: PMC8470324.
44. Deloch L., Fuchs J., Rückert M., Fietkau R., Frey B., Gaip U.S. Low-Dose Irradiation Differentially Impacts Macrophage Phenotype in Dependence of Fibroblast-Like Synoviocytes and Radiation Dose. *J. Immunol. Res.* 2019. 2019. 1-11. doi: 10.1155/2019/3161750.
45. Mortazavi S.M.J., Kefayat A., Cai J. Low-dose radiation as a treatment for COVID-19 pneumonia: A threat or real opportunity? *Med. Phys.* 2020. 47. 3773-3776. doi: 10.1002/mp.14367.
46. Hess C., Buchwald Z., Stokes W., Nasti T., Switchenko J., Weinberg B. et al. Immunomodulatory Low-Dose Whole-Lung Radiation for Patients with COVID-19-Related Pneumonia. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2020. 108. 1401. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.09.025.
47. Roedel F., Frey B., Gaip U., Keilholz L., Fournier C., Man-da K. et al. Modulation of inflammatory immune reactions by low-dose ionizing radiation: molecular mechanisms and clinical application. *Curr. Med. Chem.* 2012. 19(12). 1741-1750.
48. Forrester S.J., Kikuchi D.S., Hernandez M.S., Xu Q., Griendling K.K. Reactive oxygen species in metabolic and inflammatory signaling. *Circ. Res.* 2018. 122(6). 877-902.
49. Wittig H. Pathophysiology of tissue fluid accumulation in inflammation. *J. Physiol.* 2011 Jun 15. 589 (Pt 12). 2945-53. doi: 10.1113/jphysiol.2011.206136. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21486781; PMCID: PMC3139078.
50. Schaeue D., Marples B., Trott K.R. The effects of low-dose X-irradiation on the oxidative burst in stimulated macrophages. *Int. J. Radiat. Biol.* 2002. 78(7). 567-576.
51. Hildebrandt G., Seed M.P., Freemantle C.N., Alam C.A., Colville-Nash P.R., Trott K.R. Effects of low dose ionizing radiation on murine chronic granulomatous tissue. *Strahlenther. Onkol.* 1998 Nov. 174(11). 580-8. doi: 10.1007/BF03038296. PMID: 9830440.
52. Bao L., Ma J., Chen G., Hou J., Hei T.K., Yu K.N., Han W. Role of heme oxygenase-1 in low dose radioadaptive response. *Redox Biol.* 2016. 8(8333). 333-340.
53. Rodrigues-Moreira S., Moreno S.G., Ghinatti G., Lewandowski D., Hoffschir F., Ferri F. et al. Low-dose irradiation promotes persistent oxidative stress and decreases self-renewal in hematopoietic stem cells. *Cell. Rep.* 2017. 20(13). 3199-3211.
54. Staurengo-Ferrari L., Badaro-Garcia S., Hohmann M.S.N., Manchope M.F., Zaninelli T.H., Casagrande R., Verri W.A. Contribution of Nrf2 modulation to the mechanism of action of analgesic and anti-inflammatory drugs in pre-clinical and clinical stages. *Front. Pharmacol.* 2018. 9(1536). 1536.
55. Trott K., Kamrad F., Hildebrandt G. Radiobiological Principles In: Seegenschmiedt M., Makoski H., Trott K., Brady L. Radiotherapy for non-malignant disorders. Berlin, Heidelberg: Springer, 2008. P. 3-27.
56. Azzam E.I., Jay-Gerin J.-P., Pain D. Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. *Cancer Lett.* 2012. 327. 48-60. doi: 10.1016/j.canlet.2011.12.012.
57. Spitz D.R., Azzam E.I., Li J.J., Gius D. Metabolic oxidation/reduction reactions and cellular responses to ionizing radiation: A unifying concept in stress response biology. *Cancer Metastasis Rev.* 2004. 23. 311-322. doi: 10.1023/B:CANC.0000031769.14728.bc.
58. Hanna C.R., Robb K.A., Blyth K.G., Jones R.J., Chalmers A.J. Clinician Attitudes to Using Low-Dose Radiation Therapy to Treat COVID-19 Lung Disease. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2021 Mar 15. 109(4). 886-890. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.12.003. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33309910; PMCID: PMC7726525.

Отримано/Received 15.08.2023

Рецензовано/Revised 18.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 26.09.2023 ■

Information about authors

Fedir Hladkykh, PhD in Health Care in specialty "Medicine", Junior Research fellow of the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; Junior Research fellow Group of Radiation Pathology and Palliative Medicine at the Radiology Department, State Organization "Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-7924-4048

Ilia Koshurba, PhD, student in specialty "222 — Medicine" field of knowledge "22 — Health care" in the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; Medical Director for Neonatology, Municipal Non-Profit Enterprise "Chernivtsi Regional Perinatal Center", Chernivtsi, Ukraine; Assistant of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovynian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: koshurba@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-4595-9245

Halyna Kulnich, PhD, Senior Researcher, Leading Researcher of Radiation Pathology and Palliative Care Group of Radiology Department, Head of Radiation Pathology and Palliative Care; Associate Professor of the Department of Radiology and Radiation Medicine of Kharkiv National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; e-mail: kulnich.galina@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-0636-9621

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. Funding by expenditures of the State Budget of Ukraine. The work was performed as part of the departmental research work of the State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" "Development of individual approaches to carrying out antitumor therapy in patients who have suffered from COVID-19"; state registration number: 0121U112052, applied, implementation period 2022–2024, scientific leaders — director of the Institute, Dr. Medical Sciences, Professor M.V. Krasnoselskyi, Doctor of Medical Sciences, Professor V.P. Starenkiy.

Authors' contribution. *Hladkykh F.V.* — participation in the development of the research design and analysis of the obtained results, editing of the manuscript text; *Koshurba I.V.* — yselection of literary sources, writing of the text of the article, formulation of conclusions; *Kulinich H.V.* — selection of literary sources, writing the text of the article.

F.V. Hladkykh^{1,2}, I.V. Koshurba^{2,3}, H.V. Kulinich¹

¹State Institution "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

²Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

³Communal Non-Profit Enterprise "Chernivtsi Regional Perinatal Center", Chernivtsi, Ukraine

Low-dose radiation therapy for COVID-19

Abstract. Background. Radiation therapy is one of the most effective treatments in patients with malignant neoplasms, it also plays an important role in the treatment of non-oncological diseases. The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has prompted a review of the long-forgotten idea of using low-dose radiation therapy (LDRT) in patients with lobar and interstitial pneumonia. Historically, from 1905 to the mid-1940s, LDRT was used to treat pneumonia, and evidence suggests that it might improve survival and provide rapid relief of respiratory symptoms. The purpose was to summarize current information about using low-dose radiation therapy in the treatment of patients with COVID-19. **Materials and methods.** A selection of publications was carried out, which covered information on the possibilities of using low-dose radiation therapy in the treatment of patients with COVID-19. At the first stage, a search was conducted for literary sources using the keywords: COVID-19, low-dose radiation therapy. At the second stage, summaries of articles were studied and publications that did not meet the research criteria were excluded. At the third stage, the full texts of the selected articles were studied for compliance with the criteria for inclusion in the reference list and research relevance. **Results.** As of August 1, 2023, according to ClinicalTrials.gov, among 9,244 clinical trials associated with COVID-19, sixteen are currently being conducted. They examine the effectiveness of LDRT in the treatment of patients with COVID-19 and already involve 1,038 patients. The largest number of studies is conducted in European countries. It

has been shown that LDRT selectively attenuates oxidative stress to an inflammatory stimulus and inhibits the nitric oxide production pathway. This may contribute to its anti-inflammatory and vascular effects. At the same time, heme oxygenase 1 and other antioxidants are induced, they are mediated by Nrf2, which is the main regulator of endogenous antioxidant, anti-stress, analgesic reactions, and is also closely related to nicotinamide adenine dinucleotide phosphate and the metabolic pathway of pentose phosphate. Nrf2 may be critical for pain relief associated with edema formation and possibly plays a major role in the effects of LDRT, whereas direct functional effects of low-dose radiation on the autonomic nervous system and nociception are likely to be smaller. **Conclusions.** From 1905 to 1946, researchers published the results of more than 15 clinical studies on the effectiveness of radiotherapy for inflammatory lung diseases, which included more than 850 patients and demonstrated the high therapeutic effectiveness of radiation therapy in the indicated pathology. Today, there are 16 ongoing clinical trials in the world devoted to the study of LDRT effectiveness in the treatment of patients with COVID-19, in which 1,038 patients have already been involved. The risk of radiation-induced lung and breast cancer in a 25-year-old woman exposed to 1 Gy whole chest radiation may be as high as 5.9 and 5.5 %, respectively.

Keywords: radiation therapy; low-dose radiation therapy; COVID-19; atypical pneumonia; inflammation; anti-inflammatory effect

UDC 618.19-006-615.849.114

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.6.2.2023.90>

Sumeyra Oz, Asli Sabah, Ilyas Anil Kilinc, Oguzhan Bascik, Yunus Babayigit, Burak Baturalp Contu, Ipek Sucak, Yasemin Celik, Cengiz Kurtman
Ankara University Medical Faculty, Department of Radiation Oncology, Ankara, Turkey

Is prone position a safe option for organ at risk doses in breast radiotherapy? Case report and literature review

Abstract. *Adjuvant radiotherapy is essential for breast cancer patients, but its long-term complications are an issue, especially for heart and lungs. We reported a 77-year-old female patient diagnosed with breast cancer and treated with breast-conserving surgery and adjuvant radiotherapy. Patient has large, pendulous breast tissue and she was simulated on either supine or prone positions. A prone mechanism was created by us using styrofoams and abdominal prone bed because we don't have breast prone bed in our clinic. Radiotherapy in prone position resulted in a better heart and lung dosimetry without any compromising coverage. In conclusion, radiotherapy in prone position is an effective method for breast cancer patients. So, which position and method will be preferred, should be evaluated case by case.*

Keywords: *breast; breast neoplasms; radiotherapy; prone position*

Introduction

The adjuvant radiotherapy (RT) is the standard approach for patients who is diagnosed as breast cancer and undergone breast conserving surgery [1]. Survival expectancy is very long for these patients. Based on SEER data statistics, 5-year overall survival rates of localized and regional disease are 99.1 and 86.1 %, respectively [2]. A post-radiation 15-year analysis of patients who received radiotherapy for breast cancer shows an important excess of non-breast-cancer death [3]. The most underlying causes of non-breast-cancer deaths is cardiac events, lung toxicity and lung cancer thought to be secondary to RT [3]. Darby et al. also reported that an increase of 1 Gy mean dose to the heart results in a 7.4% relative increase the risks of major coronary events [4]. Taylor et al. performed a systemic review and meta-analyses and they reported that a correlation between whole lung doses and lung cancer incidence, whole heart doses and cardiac mortality [5]. In according to that the likelihood of long-term radiotherapy side effects is relatively high. So, it's important to save of organs at risk (OAR) and reduce long term toxicities of radiotherapy for this group of patients. But sometimes adjuvant radiotherapy planning and treating patients in a safe way for OAR is a compelling issue especially for some patients who has needs regional lymphatic area irradiation and has a large breast volume. For such cases the radiotherapy in the prone position may be preferred. In this

case report we compared the dose volume histogram (DVH) parameters of two different plans in the supine and prone positions for same patient who has diagnosed as breast cancer with a large breast volume.

Case report

77-year-old female patient, upon noticing a hard mass a 17 × 15 mm malignant lesion in the upper outer quadrant of the left breast was detected in the examinations performed in an external center. Segmental mastectomy and axillary lymph node dissection were performed on the patient. While no invasive tumor was found in the breast prepare on pathological examination; invasive ductal carcinoma tumor metastasis positivity was detected in 2 of 16 lymph nodes examined in the axilla. ER, PR and HER-2 positivity was detected in hormone receptor examination. No residual lesion was observed on postoperative examinations. The patient who completed the adjuvant systemic therapy was evaluated for adjuvant radiotherapy by us.

The patient was simulated in the supine position with GE Discovery model CT with free breathing because of she was incompetent for breath control on real-time position management system. The whole breast (WB), axillary region and the supraclavicular lymphatic area (regional nodal irradiation — RNI) were determined as target volumes according to RTOG contouring guideline [6]. Cardiac structures

were delineated according to previously published guidelines [7, 8]. While a dose of 50 Gy in 25 fractions was prescribed to the entire target volume, a total of 60 Gy RT was deemed appropriate in 5 additional fractions as a boost to the tumor bed. The plan was studied with 6 MV energy using the intensity modulated radiotherapy (IMRT) technique using Varian Eclipse V15.6 treatment planning system. Since the left lung and left anterior descending (LAD) artery doses were found to be high in the plan evaluation (Fig. 1, Table 1).

Then, it was decided to reschedule the treatment plan with new CT simulation in the prone position and styrofoam are combined with a plaster were placed under the abdominal prone bed with the left breast part empty (Fig. 2).

Abdominal prone bed was used to facilitate reproducibility and patient positioning. Due to the large breast volume in the prone position, the breast contacted the ground

and took a square shape (Fig. 2, 3). By the reason of large target volume, double isocenters were studied. Volumetric arc therapy (VMAT) plan was made because when working with IMRT technique the dose coverage was not enough for target volume and there were also doses of hot spots. In this plan, a total of four partial arcs were used with the double isocenter VMAT technique to better cover the planned target volume (PTV) of the prescribed dose and protect the organ at risk (Fig. 4).

In addition to this the second simulation was carried out in the prone position by raising our prone assembly one more styrofoam layer (high-prone), allowing the breast to take the shape of a drop, since the breast contacted the table and took the square shape on first prone simulation (Fig. 2). VMAT was studied on this CT in the same way. DVH parameters and dose distributions are available in Table 1.

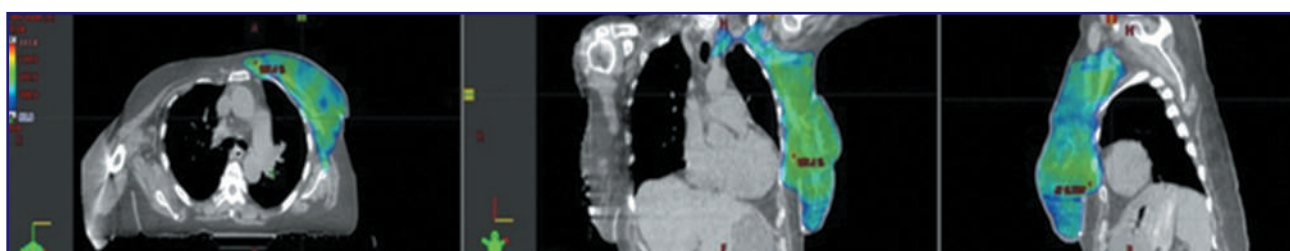


Figure 1. Three dimensional images of dose distribution V95% (which corresponds to a volume that received at least 95 % of total prescribed dose) in supine position

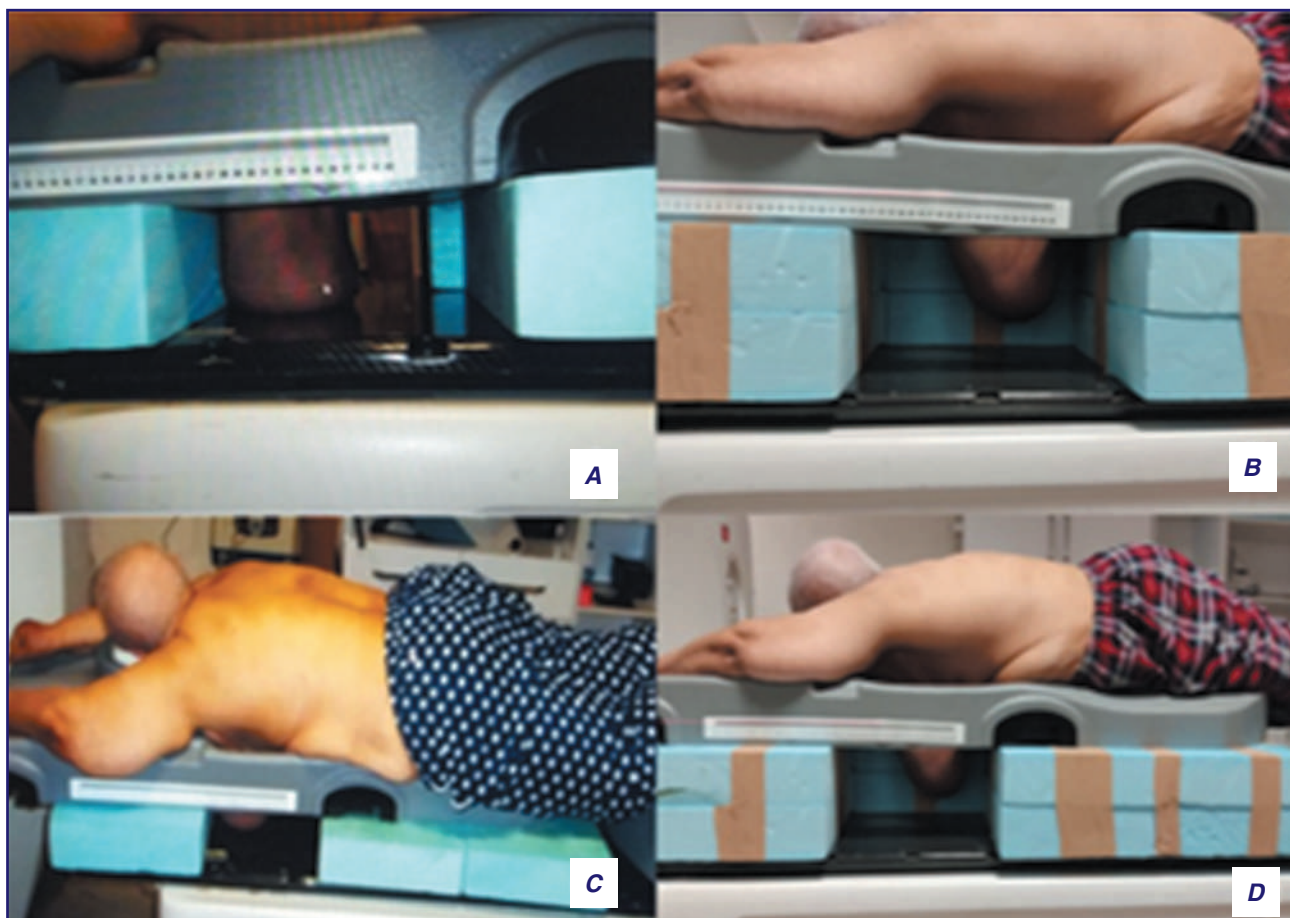


Figure 2. Prone (A, C) and high-prone (B, D) apparatus. It was built by placing an abdominal prone bed on one- or two-layer styrofoams

Discussion and literature review

Radiotherapy in the prone position was tried in our patient with large-drooping breasts, incompatible with the breath-hold method, and whose DVH parameters were not good in the WB and RNI radiotherapy plan in the supine position. In this way, radiotherapy plan resulted a better LAD, heart and lung dosimetry as expected. If she could make breath-hold it could be better, but she couldn't. Even the data about WB and RNI in prone position is limited and mixed, our case showed that treatment on the prone position may an option also in this group of patients like only whole breast irradiation (WBI).

There are different breast prone beds in use [9]. Without these bearings, an arrangement with foams can also be provided, as we do, so that the breast is moved away from the chest wall by the effect of gravity. We did an apparatus made of styrofoam by reason of the fact that don't have a breast prone bed in our clinic. The reason for using foam at two different heights was the expectation of a change in coverage and homogeneity depending on the shape of breast. Using one styrofoam was resulted the breast take square shape and had straight surfaces. But on the other hand, when two Styrofoam were used, the breast was in drop shape and ended up a worse dose coverage and increased dose heterogeneity, probably due to undulating and irregular surface of the breast.

Planning target volume was 2107, 2617 and 2584 cc; breast volume was 1901, 2529 and 2388 cc in supine, prone and high-prone positions, respectively. Probably, CTV is larger in prone compared to supine position is related to using tight bra in supine position to provide reproducibility on every fraction and decrease set-up errors.

The standard preferred method during whole breast radiotherapy is to cover the target volume with tangential angles in the supine position. Coverage of the regional nodal area is not enough with this conventional method. With the growth of data on the limits of constraints and long-term results for neighboring organs such as heart and lungs and developing radiotherapy techniques such as IMRT and VMAT, it has become important and possible to protect neighboring organs while giving prescription doses to the target volume. There are conflicting data on whether cardiac outcomes after radiotherapy are related to dose of whole heart or cardiac substructures. Currently, heart Dmean, V10–20–40 Gy (heart volume receiving at least 10–20–40 Gy); LAD Dmean, D0.1 cc (minimum doses received by 0.1 cc volumes), V15–30–40 Gy (LAD volume receiving at least 15–30–40 Gy) values are among the most talked-about constraints in terms of cardiac outcomes [10–13]. However, it can be challenging to protect the heart and lungs, especially in left-sided patients with large and drooping breasts. For this reason, there are suggestions to apply radiotherapy with different techniques in different positions. The breast radiotherapy in the prone position is the one of the suggestions is believed to reduce heart and lung doses because of the breast moves away from chest wall and neighboring organs with the effect of gravity in this position.

Prone vs supine WBI

Research of breast radiotherapy in prone position has started in 90s [12, 14]. Firstly tolerability and efficacy were questioned, later dosimetric studies began for whole breast irradiation and accelerated breast irradiation [15]. This re-

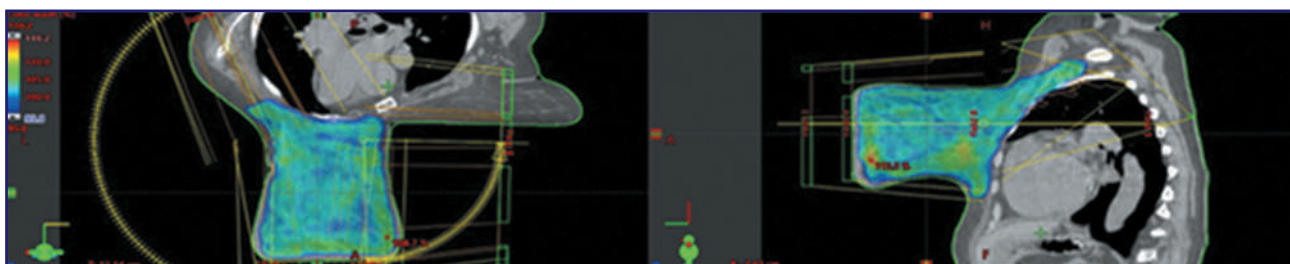


Figure 3. Three dimensional images of dose distribution V95% in prone position for square-shaped breast

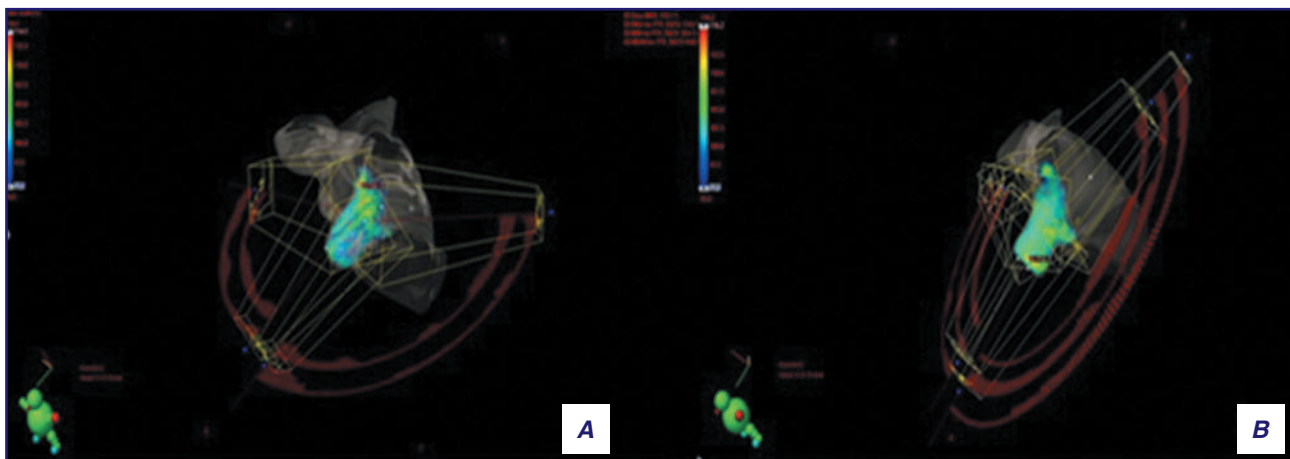


Figure 4. Four dimensional images of dose distribution for drop-shaped (A) and square-shaped (B) breast in prone position

search demonstrated that dose homogeneity has better with prone radiotherapy [12, 15].

Kurtman et al. has compared supine and prone breast radiotherapy plan DVHs of five patients, and they saw that prone position provide better pulmonary dosimetry as statistically significant and heart dosimetry with no significance [16]. Formenti et al. limited heart V18 Gy \leq 5 % and ipsilateral lung V20 Gy \leq 10 % while delivering 40.5 Gy in 15 fractions (fx) to the whole breast with an additional concomitant boost of 7.5 Gy in 15 fx to the tumor bed in a phase 1–2 trial which consist of 91 early stage breast cancer patients [17].

But there are conflicting data on use prone position. Chino et al. showed that the heart approached the chest wall by an average of 19 mm by comparing the preoperative MR images in the prone position with the planning CT images in the supine position of 16 patients [18]. This result increased the suspicion that the heart may remain in the tangential area during radiotherapy in the prone position. In the New York University (NYU) prone position experience, they attributed the positional shift of the heart out of the thorax to the “sinking” of the chest wall and breast below the breast cavity due to axial rotation. They stated that if the patient’s

head is turned towards the treated side, this problem is greatly limited [9].

Formenti et al. in the prospective study of NYU 05-181 reported that 85 % of the patients diagnosed with stage 1–2 breast cancer and undergoing adjuvant whole breast radiotherapy had an average of 11 cc decrease for the heart volume in the treatment area with prone position compared to supine position. While 69 % of patients with a breast volume of < 750 cc benefited from the prone position, this rate was reported as 96 and 99 %, respectively, in patients with a breast volume of > 750 and > 1500 cc [19]. This result suggested that RT in the prone position may be beneficial not only in large breasts but also in small breasts. On the contrary, Kirby et al. investigated comparative heart, LAD and lung dosimetry in supine and prone position. They concluded that breast volume > 1000 ml related with improved cardiac dosimetry in the prone position for both of WBI and partial breast irradiation (PBI) [20].

Mulliez et al. compared WBI in prone and supine positions on a randomized trial. A hundred left breast cancer patients with breast cup size C or more were randomized for radiotherapy in supine or prone position. Radiotherapy in prone position resulted in improved dose coverage, better

Table 1. Comparing DVH parameters of different radiotherapy plans in prone and supine positions

OAR	Supine	Prone	High-prone
PTV V95% (%)	97.3	95.5	79
CTV breast (ml)	1901	2529	2388
Spinal cord (Dmax) (Gy)	25.6	24.3	19.8
Heart (Dmean) (Gy)	10.5	6.7	9.1
— V10 (%)	38.3	16.4	30.9
— V20 (%)	8.6	4.6	8.2
— V25 (%)	5.3	2.7	4.9
— V40 (%)	0.9	0	0.8
Contralateral breast (mean)	3.7	5.2	4.3
Left lung (Dmean) (Gy)	11.1	8.9	10
— V5 (%)	69	41.7	58.6
— V10 (%)	37.6	29.8	36.2
— V20 (%)	15.5	15	12.8
Right lung (Dmean) (Gy)	4.8	2.8	3.6
— V5 (%)	36.5	17.8	25.8
— V10 (%)	7.4	0.5	2
— V20 (%)	0.1	0	0
Esophagus (Dmean) (Gy)	10.3	9.3	8.9
LAD (Dmean) (Gy)	28.6	15.2	11.9
— D0.1 cc (Gy)	47.6	40.5	28.7
— V15 (%)	74.7	44.8	45.4
— V30 (%)	52.2	11.9	0
— V40 (%)	24.1	0	0
Brachial plexus (Dmax) (Gy)	49.1	53.5	39.6
Thyroid (Dmean)	27.9	30.7	34.8

homogeneity index, lower acute toxicity, lower ipsilateral lung and LAD dose, and lower statistically non-significant heart and maximum LAD dose [21].

Similar to these results, in different studies which compare left WBI plans in prone vs supine, one of them is meta-analysis, it was observed that the mean doses of heart and lungs, regardless of breast volume, were significantly lower with radiotherapy plan in the prone position, compared to the supine position with free breathing [22–24]. Although the results of prone RT in patients with small breast volume are heterogeneous, a Korean prospective study showed that prone seems to be a useful technique also in some of these patients. With the comparison of the supine and prone do-

simetry values of 50 patients with a median breast volume of 269 ml, it was observed that the heart, LAD and lung doses were significantly lower in the prone position, while the prone position was beneficial for 32 of 50 patients [25]. On the contrary, Würschmidt et al. assumed coronary artery incidental doses of 46 early staged breast cancer (33 right- and 13 left-sided) patients, retrospectively, they reported that the coronary arteries, except circumflex artery, received higher dose in prone position compared to supine position which statistically significant [26]. Prone vs supine WBI research were summarized on Table 2.

In addition to the dosimetric advantage of prone RT, another advantage that should be mentioned is the low ex-

Table 2. Studies comparing WBI in prone vs supine position

Study, year	Type of study	L/R breast (n)	Breast volume (ml)	Dose prescription (Gy/tx)	Effect on lung dosimetry/volume	Effect on heart dosimetry/volume	Effect on LAD dosimetry/volume
Kurtman et al. [16], 2003	Retrospective	4/1	n = 2: moderate n = 3: large	50/25	Prone better	Prone better (N/S)	N/A
Formenti et al. [19], 2009	Prospective	200/200	n = 151: < 750 ml n = 175: > 750 and < 1500 ml n = 74: > 1500 ml	N/A	For R-sided: 195/200 prone better, 5/200 N/D For L-sided: N/A	For R-sided: N/A For L-sided: 170/200 prone better, 30/200 supine better	N/A
Varga et al. [29], 2009	Prospective randomized	34/27	N/A	50	Prone better	N/D	N/A
Kirby et al. [20], 2010		30/35	n = 14: < 500 ml n = 29: 500–1000 ml n = 22: > 1000 ml	50/25	Prone better	For 19/30 WBI and 7/30 PBI prone better For 8/30 WBI and 19/30 PBI supine better	For 19/30 WBI and 7/30 PBI prone better For 8/30 WBI and 19/30 PBI supine better
Lymberis et al. [23], 2012	Prospective	53/47	60 % > 750 ml	40.5/15 + SIB 0.5/tx (tumor bed boost)	Prone better	For L-sided: 46/53 prone better, 7/53 supine better	N/A
Mulliez et al. [21], 2013	Prospective randomized	60/40	≥ cup C	40.05/15 ± 10/4 (tumor bed boost)	Prone better	Prone better (N/S)	Prone better
Würschmidt et al. [26], 2014	Retrospective	33/13	R → 1804 ml (M) L → 1500 ml (M)	50.4/28 + boost	Prone better	L → N/D R → supine better (mean 0.2 Gy D)	Supine better
Saini et al. [22], 2018	Retrospective	33/0	654 ml (S) (M)	46.52/16	Prone better	Prone better	Prone better
Chung et al. [25], 2019	Prospective	50/0	Median 269 ml	50/25	Prone better	32/50 prone better 18/50 supine better	n = 32: prone better n = 18: supine better
Fargier-Bochaton et al. [30], 2022	Retrospective	0/151	11 % → 1000 ml	N/A	Prone better	Supine better	N/A

Notes: hereafter: N/A — not available; N/D — no difference; N/S — no significance; M — mean; S — supine; P — prone; SIB — simultaneous integrated boost.

pected skin toxicity and good cosmetic outcomes [21, 27]. A randomized trial recently published have demonstrated that the desquamation could be lower with treatment in the prone position in patients with large breast size [28]. It is related to decreased skin folds of the breast and more in the prone position.

Prone vs supine WBI + RNI

Although the data on WBI and RNI in the prone position are scarce, the results of the current publications are in line with the results of WBI. Traditional tangential-two fields 3D CRT plans are not enough to cover regional lymphatic area, but if advanced radiotherapy techniques like IMRT/VMAT are used it can cover the breast and regional nodal areas with acceptable uniformity, reduce the doses of neighbored organs with heterogeneous results for heart [31–37] (Table 3). Kainz et al. showed that helical tomotherapy to prone breast can simultaneously cover the entire ipsilateral breast and the regional lymph nodes with an acceptable dose uniformity without increasing OAR doses by remarking of mean left heart dose is 8.7 ± 1.3 Gy [31]. They procured patient’s position by using styrofoams like us. In a feasibility prospective trial conducted by Shin et al., it was found that to be safe in terms of acute and late radiation toxicity with 35 months median follow up time for 69 patients. They also did dosimetric comparison between supine and prone plans and they saw that heart V5 Gy and lung V10 Gy results were lower for prone position statistically significant. Deseayne et al. compared five breast cancer patients’ WBI + RNI radiotherapy plans by using VMAT technique in supine and prone positions. For lung, contralateral breast and thyroid gland significant dose differences were seen, they favored the prone position. While they could not find any significant difference in terms of heart dosimetry, they also remarked that patients’ breast volume was below 1000 cc [32]. In a

retrospective study which conducted by Speleers et al. has shown that lung, LAD and thyroid gland dosimetry was statistically significantly better regional lymph node radiotherapy in prone then in supine position. Mean heart dose was better in prone RT but nonsignificant [34].

Prone free-breathing vs supine deep inspiration breath hold

With developing respiratory monitoring systems, breast radiotherapy application with deep inspiration breath hold (DIBH) method in patients compatible by protecting the heart and lungs came to the fore. Downward displacement of the diaphragm with deep inspiration, and posterior displacement of the heart away from the target volume with the increase in lung volume, reduces the heart dose with breath-hold in the right breast as in left breast radiotherapy [38]. In studies comparing free breathing in the prone position and DIBH, there are data showing that cardiac doses are significantly lower with DIBH, the prone position technique is advantageous in terms of lung doses in every way. But in cases with large breast volume, cardiac dosimetry is better with radiotherapy in the prone position [39–41]. According to a prospective trial in 2020, for 34 patients who treated with adjuvant left WBI, they saw that mean lung doses and the risk of lung cancer mortality risk significantly lower with prone positioning then DIBH in supine positioning. But there isn’t any difference for absolute risk of death from ischemic heart disease [42] (Table 4). On the contrary, in a randomized trial, even in patients with large breast volume, DIBH in supine position was more advantageous in terms of cardiac dosimetry than radiotherapy in the prone position [43]. Based on some of these data, in 2019, DEGRO recommendations for heart-protective RT techniques for breast cancer patients were published. In this article, it was pointed out that the studies for breast RT in the prone po-

Table 3. Studies comparing WBI + RNI in prone vs supine position

Study, years	Type of study	L/R breast (n)	Breast volume (ml)	Dose prescription (Gy/fx)	Nodal coverage	Effect on lung dosimetry/volume	Effect on heart dosimetry/volume	Effect on LAD dosimetry/volume
Gielda et al. [33], 2011	Retrospective	8/2	1376 (P) 1352 (S) (M)	45	N/D	Prone better	N/D	N/A
Sethi et al. [35], 2012	Retrospective	9/3	830(P) 844(S)	50/25	3D → supine better IMRT → N/D	Prone better	Prone better	N/A
Kainz et al. [31], 2012	Retrospective	5/6	N/A	45	N/D	Prone better	Prone better	N/A
Shin et al. [37], 2016	Prospective	32/37	N/A	40.5/15 + SIB 7.5/15 tumor bed boost	N/A	Prone better	Prone better	N/A
Deseayne et al. [32], 2017	Retrospective	5/0	477 ml (S) (M)	40.05/15	N/D	Prone better	N/D	N/A
Speleers et al. [34], 2019	Retrospective	10/0	496 ml (S) (M)	40.05/15	N/D	Prone better	Prone better (NS)	Prone better

Table 4. Studies comparing WBI in supine DIBH vs prone position

Study, year	Type of study	L/R breast (n)	Breast volume (ml) (BV)	Dose prescription (Gy/fx)	Effect on lung dosimetry/volume	Effect on heart dosimetry/volume	Effect on LAD dosimetry/volume
Verhoeven et al. [39], 2014	Prospective	17/17	672 (P) 650(S) (M)	50/25	Prone better	DIBH better	DIBH better
Bartlett et al. [43], 2015	Prospective randomized	34/0	1064 (P) 1029(S) (M)	40/15	Prone better	DIBH better For BV > 920 ml: prone better	DIBH better For BV > 920 ml: prone better
Lin et al. [40], 2018	Prospective	16/0	575 (S) (M)	50/25	Prone better	DIBH better	N/A
Saini et al. [22], 2018	Retrospective	33/0	654 (S) (M)	42.56/16	Prone better	N/D	N/D
Gerber et al. [41], 2020	Prospective	34/0	N/A	40.05–42.56	Prone better	N/D	N/D
Yan et al. [42], 2020	Prospective	34/0	N/A	40.05–40.50–42.56	Prone better	N/D	N/A

sition were heterogeneous and most of them made recommendations for patients with large breast volume. So, it was stated that DIBH technique was the best cardiac protective method among breath-tracked RT methods [11].

Current studies on the prone RT are in the direction of applying DIBH in the prone position. For left-sided breast cancer patients, radiotherapy with DIBH on the prone position is seen as a viable and effective option to reduce heart doses for patients who are compatible [24, 44–46].

Although DIBH seems to be the optimal method with all these results, it should be kept in mind that it requires patient compliance and special systems such as active breathing coordinator or real-time position management with their devices. Patients must hold their breath for a while with the help of a spirometer or voluntarily. This may not be possible in every patient or every center. So, for patients who inappropriate for breath-hold, like our patient, and in centers that don't have breath control systems adjuvant prone breast radiotherapy is an advantageous way to protect OAR.

On the other hand, prone position also has some disadvantages. One of these is in the prone position, set-up uncertainty is more common [11, 26, 43, 47]. This problem will not preclude effective treatment using larger PTV margins [9, 25]. Another, perhaps most important disadvantage that prevents patients from receiving treatment in this position is the difficulty in lying in this position for overweight and mobility-restricted patients.

Conclusions

As a result, the adjuvant radiotherapy technique used in breast cancer should be specially chosen considering the compatibility and physical-anatomical characteristics of each patient. Adjuvant radiotherapy in prone position for breast cancer patients especially who has large breast volume is an effective way of reducing OAR doses. The equipment we made for this purpose is cheap and easily available all over the world.

References

1. Darby S., McGale P., Correa C. et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011 Nov 12. 378(9804). 1707-16. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2.
2. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>.
3. Clarke M., Collins R., Darby S. et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 Dec 17. 366(9503). 2087-106. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67887-7.
4. Darby S.C., Ewertz M., McGale P. et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N. Engl. J. Med*. 2013 Mar 14. 368(11). 987-98. doi: 10.1056/NEJMoa1209825.
5. Taylor C., Correa C., Duane F.K. et al. Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials. *J. Clin. Oncol*. 2017 May 20. 35(15). 1641-1649. doi: 10.1200/JCO.2016.72.0722.
6. Radiation Therapy Oncology Group. Breast cancer atlas for radiation therapy planning: consensus definitions. 2013.
7. Duane F., Aznar M.C., Bartlett F. et al. A cardiac contouring atlas for radiotherapy. *Radiother. Oncol*. 2017 Mar. 122(3). 416-422. doi: 10.1016/j.radonc.2017.01.008.
8. Feng M., Moran J.M., Koelling T. et al. Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2011 Jan 1. 79(1). 10-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.058.
9. Huppert N., Jozsef G., Dewynngaert K., Formenti S.C. The role of a prone setup in breast radiation therapy. *Front. Oncol*. 2011. 1. 31. doi: 10.3389/fonc.2011.00031.
10. Mamounas E.P., Bandos H., White J.R. NRG Oncology/NSABP B-51/RTOG 1304: Phase III trial to determine if chest wall and regional nodal radiotherapy (CWRNRT) post mastectomy (Mx) or the addition of RNRT to whole breast RT post breast-conserving

surgery (BCS) reduces invasive breast cancer recurrence-free interval (IBCR-FI) in patients (pts) with pathologically positive axillary (PPAx) nodes who are ypN0 after neoadjuvant chemotherapy (NC). *Journal of Clinical Oncology*. 2019. 37(15). doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS600.

11. Duma M.N., Baumann R., Budach W. et al. Heart-sparing radiotherapy techniques in breast cancer patients: a recommendation of the breast cancer expert panel of the German society of radiation oncology (DEGRO). *Strahlenther. Onkol.* 2019 Oct. 195(10). 861-871. doi: 10.1007/s00066-019-01495-w.

12. Merchant T.E., McCormick B. Prone position breast irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994 Aug 30. 30(1). 197-203. doi: 10.1016/0360-3016(94)90535-5.

13. Piroth M.D., Baumann R., Budach W. et al. Heart toxicity from breast cancer radiotherapy: current findings, assessment, and prevention. *Strahlenther. Onkol.* 2019 Jan. 195(1). 1-12. doi: 10.1007/s00066-018-1378-z.

14. Grann A., McCormick B., Chabner E.S. et al. Prone breast radiotherapy in early-stage breast cancer: a preliminary analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000 May 1. 47(2). 319-25. doi: 10.1016/s0360-3016(00)00448-x.

15. Goodman K.A., Hong L., Wagman R., Hunt M.A., McCormick B. Dosimetric analysis of a simplified intensity modulation technique for prone breast radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004 Sep 1. 60(1). 95-102. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.02.016.

16. Kurtman C., Nalça Andrieu M., Hiçsönmez A., Celebioğlu B. Three-dimensional conformal breast irradiation in the prone position. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2003 Oct. 36(10). 1441-6. doi: 10.1590/s0100-879x2003001000023.

17. Formenti S.C., Gidea-Addeo D., Goldberg J.D. et al. Phase I-II trial of prone accelerated intensity modulated radiation therapy to the breast to optimally spare normal tissue. *J. Clin. Oncol.* 2007 Jun 1. 25(16). 2236-42. doi: 10.1200/JCO.2006.09.1041.

18. Chino J.P., Marks L.B. Prone positioning causes the heart to be displaced anteriorly within the thorax: implications for breast cancer treatment. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008 Mar 1. 70(3). 916-20. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.001.

19. Formenti S., Lymberis S., Parhar P. Results of NYU 05-181: A Prospective Trial to Determine Optimal Position (Prone versus Supine) for Breast Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2009. 75(3).

20. Kirby A.M., Evans P.M., Donovan E.M., Convery H.M., Haviland J.S., Yarnold J.R. Prone versus supine positioning for whole and partial-breast radiotherapy: a comparison of non-target tissue dosimetry. *Radiother. Oncol.* 2010 Aug. 96(2). 178-84. doi: 10.1016/j.radonc.2010.05.014.

21. Mulliez T., Veldeman L., van Greveling A. et al. Hypofractionated whole breast irradiation for patients with large breasts: a randomized trial comparing prone and supine positions. *Radiother. Oncol.* 2013 Aug. 108(2). 203-8. doi: 10.1016/j.radonc.2013.08.040.

22. Saini A.S., Hwang C.S., Biagioli M.C., Das I.J. Evaluation of sparing organs at risk (OARs) in left-breast irradiation in the supine and prone positions and with deep inspiration breath-hold. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2018 Jul. 19(4). 195-204. doi: 10.1002/acm2.12382.

23. Lymberis S.C., deWyngaert J.K., Parhar P. et al. Prospective assessment of optimal individual position (prone versus supine) for breast radiotherapy: volumetric and dosimetric correlations in 100 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012 Nov 15. 84(4). 902-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.040.

24. Lai J., Zhong F., Deng J. et al. Prone position versus supine position in postoperative radiotherapy for breast cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 May 21. 100(20). e26000. doi: 10.1097/MD.00000000000026000.

25. Chung Y., Yu J.I., Park W., Choi D.H. Korean First Prospective Phase II Study, Feasibility of Prone Position in Postoperative Whole Breast Radiotherapy: A Dosimetric Comparison. *Cancer Res. Treat.* 2019 Oct. 51(4). 1370-1379. doi: 10.4143/crt.2018.423.

26. Würschmidt F., Stoltenberg S., Kretschmer M., Petersen C. Incidental dose to coronary arteries is higher in prone than in supine whole breast irradiation. A dosimetric comparison in adjuvant radiotherapy of early stage breast cancer. *Strahlenther. Onkol.* 2014 Jun. 190(6). 563-8. doi: 10.1007/s00066-014-0606-4.

27. Bergom C., Kelly T., Morrow N. et al. Prone whole-breast irradiation using three-dimensional conformal radiotherapy in women undergoing breast conservation for early disease yields high rates of excellent to good cosmetic outcomes in patients with large and/or pendulous breasts. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012 Jul 1. 83(3). 821-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.08.020

28. Vesprini D., Davidson M., Bosnic S. et al. Effect of Supine vs Prone Breast Radiotherapy on Acute Toxic Effects of the Skin Among Women With Large Breast Size: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2022 Jul 1. 8(7). 994-1000. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.1479.

29. Varga Z., Hideghéty K., Mezo T., Nikolényi A., Thurzó L., Káhn Z. Individual positioning: a comparative study of adjuvant breast radiotherapy in the prone versus supine position. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009 Sep 1. 75(1). 94-100. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.045.

30. Fargier-Bochaton O., Wang X., Dipasquale G. et al. Prone versus supine free-breathing for right-sided whole breast radiotherapy. *Sci. Rep.* 2022 Jan 11. 12(1). 525. doi: 10.1038/s41598-021-04385-3.

31. Kainz K., White J., Chen G.P., Hermand J., England M., Li X.A. Simultaneous irradiation of the breast and regional lymph nodes in prone position using helical tomotherapy. *Br. J. Radiol.* 2012 Oct. 85(1018). e899-905. doi: 10.1259/bjr/18685881.

32. Deseyne P., Speleers B., De Neve W. et al. Whole breast and regional nodal irradiation in prone versus supine position in left sided breast cancer. *Radiat. Oncol.* 2017 May 26. 12(1). 89. doi: 10.1186/s13014-017-0828-6.

33. Gielda B.T., Strauss J.B., Marsh J.C., Turian J.V., Griem K.L. A dosimetric comparison between the supine and prone positions for three-field intact breast radiotherapy. *Am. J. Clin. Oncol.* 2011 Jun. 34(3). 223-30. doi: 10.1097/COC.0b013e3181dbb9c1.

34. Speleers B.A., Belosi F.M., De Gerssem W.R. et al. Comparison of supine or prone crawl photon or proton breast and regional lymph node radiation therapy including the internal mammary chain. *Sci. Rep.* 2019 Mar 18. 9(1). 4755. doi: 10.1038/s41598-019-41283-1.

35. Sethi R.A., No H.S., Jozsef G., Ko J.P., Formenti S.C. Comparison of three-dimensional versus intensity-modulated radiotherapy techniques to treat breast and axillary level III and supraclavicular nodes in a prone versus supine position. *Radiother. Oncol.* 2012 Jan. 102(1). 74-81. doi: 10.1016/j.radonc.2011.09.008.

36. Alonso-Basanta M., Ko J., Babcock M., Dewyngaert J.K., Formenti S.C. Coverage of axillary lymph nodes in supine vs. prone breast radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009 Mar 1. 73(3). 745-51. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.04.040.

37. Shin S.M., No H.S., Vega R.M. et al. Breast, chest wall, and nodal irradiation with prone set-up: results of a hypofractionated trial with a median follow-up of 35 months. *Pract. Radiat. Oncol.* 2016. 6(4). e81-e88. doi: 10.1016/j.prro.2015.10.022.
38. Pandeli C., Smyth L.M.L., David S., See A.W. Dose reduction to organs at risk with deep-inspiration breath-hold during right breast radiotherapy: a treatment planning study. *Radiat. Oncol.* 2019 Dec 10. 14(1). 223. doi: 10.1186/s13014-019-1430-x.
39. Verhoeven K., Sweldens C., Petillion S. et al. Breathing adapted radiation therapy in comparison with prone position to reduce the doses to the heart, left anterior descending coronary artery, and contralateral breast in whole breast radiation therapy. *Pract. Radiat. Oncol.* 2014. 4(2). 123-129. doi: 10.1016/j.prro.2013.07.005.
40. Lin H., Liu T., Shi C. et al. Feasibility study of individualized optimal positioning selection for left-sided whole breast radiotherapy: DIBH or prone. *J. Appl. Clin. Med Phys.* 2018 Mar. 19(2). 218-229. doi: 10.1002/acm2.12283.
41. Gerber N.K., Yan S.X., Levinson B.A. et al. A Prospective Trial to Compare Deep Inspiratory Breath Hold With Prone Breast Irradiation. *Pract. Radiat. Oncol.* 2020. 10(5). 330-338. doi: 10.1016/j.prro.2020.01.001.
42. Yan S.X., Maisonet O.G., Perez C.A. et al. Radiation effect on late cardiopulmonary toxicity: an analysis comparing supine DIBH versus prone techniques for breast treatment. *Breast J.* 2020 May. 26(5). 897-903. doi: 10.1111/tbj.13742.
43. Bartlett F.R., Colgan R.M., Donovan E.M. et al. The UK HeartSpare Study (Stage IB): randomised comparison of a voluntary breath-hold technique and prone radiotherapy after breast conserving surgery. *Radiother. Oncol.* 2015. Jan. 114(1). 66-72. doi: 10.1016/j.radonc.2014.11.018.
44. Mulliez T., Veldeman L., Speleers B. et al. Heart dose reduction by prone deep inspiration breath hold in left-sided breast irradiation. *Radiother. Oncol.* 2015 Jan. 114(1). 79-84. doi: 10.1016/j.radonc.2014.11.038.
45. Goyal U., Saboda K., Roe D., Gonzalez V.J. Prone Positioning With Deep Inspiration Breath Hold for Left Breast Radiotherapy. *Clin. Breast Cancer.* 2021 Aug. 21(4). e295-e301. doi: 10.1016/j.clbc.2020.11.004.
46. Saini A.S., Das I.J., Hwang C.S., Biagioli M.C., Lee W.E. Biological Indices Evaluation of Various Treatment Techniques for Left-Sided Breast Treatment. *Pract. Radiat. Oncol.* 2019 Nov. 9(6). e579-e590. doi: 10.1016/j.prro.2019.06.020.
47. Kirby A.M., Evans P.M., Helyer S.J., Donovan E.M., Convery H.M., Yarnold J.R. A randomised trial of supine versus prone breast radiotherapy (SuPr study): comparing set-up errors and respiratory motion. *Radiother. Oncol.* 2011 Aug. 100(2). 221-6. doi: 10.1016/j.radonc.2010.11.005.

Received 20.07.2023

Revised 02.09.2023

Accepted 07.09.2023 ■

Sumeyra Oz, Asli Sabah, Ilyas Anil Kilinc, Oguzhan Bascik, Yunus Babayigit, Burak Baturalp Contu, Ipek Sucak, Yasemin Celik, Cengiz Kurtman
Ankara University Medical Faculty, Department of Radiation Oncology, Ankara, Turkey

Чи є положення лежачи на животі безпечним для органів ризику при променевій терапії молочної залози? Клінічний випадок та огляд літератури

Резюме. Ад'ювантна променева терапія є важливою у хворих на рак молочної залози, однак її довгострокові ускладнення є проблемою, особливо для серця та легенів. Описано випадок раку в 77-річній пацієнтки, якій виконано операцію зі збереження грудей та ад'ювантну променеву терапію. Жінка мала великі відвислі тканини молочної залози, тому комп'ютерну томографію проведено в положенні лежачи на животі або на спині. Оскільки в нашій клініці не було спеціального пристрою, за допомогою блоків із пінополістиролу та

ліжка з нахилом ми розробили механізм для проведення радіотерапії в положенні пацієнтки лежачи на животі. Завдяки цьому знижується променеве навантаження на серце та легені, без шкоди для зони охоплення. Таким чином, радіотерапія в положенні лежачи є ефективним методом у пацієнток із раком молочної залози, тому в кожному випадку слід оцінювати, яким положенню та методу буде віддано перевагу.

Ключові слова: молочна залоза; новоутворення молочної залози; променева терапія; положення лежачи на животі

УДК 616.24-002.5-089

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.6.2.2023.91>Ганноцька А.Ю.¹, Зотов О.С.²¹The complex oncology center, Masaryk hospital, Ústí nad Labem, Czech Republic²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Профілактика та лікування периферичної нейропатії, індукованої хіміотерапією (огляд літератури)

Резюме. Периферична нейропатія (ПН), спричинена хіміотерапією, є поширеним побічним ефектом терапії раку, який може мати глибокий вплив на якість життя та виживання. Частота виникнення ПН залежить від хіміотерапевтичного засобу, дози та тривалості впливу. Найчастіше засобами, що індукують ПН, є препарати платини, особливо цисплатин і оксаліплатин, таксани та алкалоїди барвінку. Завдяки успіхам протипухлинної терапії очікується, що кількість вилікованих пацієнтів зростатиме. Отже, тривала нейротоксичність є важливою проблемою для осіб, що отримували таке лікування, особливо з приводу раку молочної залози та/або товстої кишки. Крім того, периферична нейропатія, індукована хіміотерапією, може негативно впливати на результати лікування через вимушену зміну дози та/або передчасне припинення лікування. Однак, незважаючи на значну поширеність, ПН часто діагностується і лікується незадовільно. У цьому огляді буде розглянуто існуючі методи профілактики та лікування периферичної нейропатії, індукованої хіміопрепаратами.

Ключові слова: периферична нейропатія; кріотерапія; компресійна терапія; дулоксетин; габапентиніоїди; акупунктура

Вступ

Периферична нейропатія, індукована хіміотерапією (ПНІХ), може бути тяжким, тривалим побічним ефектом, спричиненим різноманітними хіміотерапевтичними препаратами, які можуть пошкодити сенсорні, рухові, вегетативні чи черепні нерви. Приблизно у 30–40 % хворих на рак після нейротоксичної хіміотерапії розвивається периферична нейропатія [1]. Таке ускладнення може призвести до небажаних змін дози та/або передчасного припинення хіміотерапії через непереносимість лікування. Довгострокові наслідки ПНІХ можуть мати серйозний вплив на якість життя і виживання [2]. Однак, незважаючи на значну поширеність, периферична нейропатія часто залишається нерозпізнаним, недостатньо діагностованим і недостатньо лікованим станом.

Після лікування алкалоїдами барвінку спочатку спостерігаються сенсорні симптоми. Вінкрестин у високих дозах також може викликати моторну нейропатію, яка проявляється симетричною дистальною слабкістю нижніх кінцівок, що прогресує до двостороннього опущення стопи. Нейротоксичність алкалоїду барвінку пов'язана з порушенням функції мікротру-

бочок, що призводить до зупинки мітозу, порушення аксонального транспорту, токсичного впливу на ганглії дорсального корінця та смерті аксонів [3].

Цисплатин зазвичай викликає сенсорну полінейропатію великих волокон із помітною втратою вібрації та, зрештою, пропріоцепції, що призводить до сенсорної атаксії. Оксаліплатин може спричинити гостру транзиторну нейротоксичність через 30–60 хвилин після інфузії, що проявляється спонтанною болісною дизестезією, спричиненою тимчасовою гіперзбудливістю нервів, та хронічну дозолімітуючу кумулятивну периферичну нейропатію. Індукована платиною нейротоксичність викликана декількома механізмами пошкодження, зокрема модифікацією тубуліну, блокуванням його збирання через двохетапне зв'язування з GTP у GTP-центрі тубуліну, перехресним зшиванням ДНК і перешкоджанням її відновленню та реплікації, апоптозом нейронів у гангліях спинного корінця та мітохондріальною дисфункцією, викликаною окисним стресом [3].

Таксани можуть викликати сенсорну нейропатію великих і дрібних волокон із порушенням вібраційної чутливості та пропріоцепції, дистальною парестезією,

онімінням, гіпестезією та болем. Таксани є агентами, що стабілізують мікротрубочки, перешкоджають поділу клітин і клітинному транспорту, запобігаючи деполімеризації та призводячи до дистальної сенсорної дегенерації аксонів [3].

У цьому огляді буде розглянуто існуючі методи профілактики та лікування периферичної нейропатії, індукованої хіміопрепаратами.

Профілактика периферичної нейропатії, індукованої хіміотерапією

Кріотерапія

У цьому контексті кріотерапією вважається використання охолоджених шкарпеток і рукавичок до, під час і після інфузії препарату. Переваги такого способу підтверджені даними проспективного дослідження у 40 жінок з раком молочної залози, які щотижня отримували паклітаксел, носили заморожені рукавички та шкарпетки на домінуючій стороні до, під час і після кожної інфузії (загалом 90 хвилин) [4]. Симптоми на стороні лікування порівнювали з нелікованою стороною. Первинною кінцевою точкою було зниження тактильних відчуттів, оцінене за допомогою монофіламентного тесту Земмеса — Вайнштейна при кумулятивній дозі 960 мг/м². Вторинні результати включали термосенсорний дефіцит за оцінкою клініциста за допомогою термостимулятора при 3 і 48 °С, сприйняття вібрації за допомогою камертона 128 Гц та низку інших тестів. Суб'єктивні симптоми також оцінювали за допомогою опитувальника нейропатії для пацієнтів, у якому окремі пункти оцінювали як А (немає нейропатії), В (м'яка нейропатія), С (помірна нейропатія, яка не заважає повсякденній діяльності), D (помірна нейропатія, що перешкоджає повсякденній діяльності) або Е (тяжка нейропатія). Загалом 36 пацієнтів отримали цільову дозу паклітакселу та були проаналізовані; жоден не вибув через непереносимість холоду. Повідомлялося про вірогідні відмінності як для об'єктивних, так і для суб'єктивних ознак ПНХ. На контрольній стороні 81 і 64 % пацієнтів мали зниження тактильних відчуттів у руках і ногах відповідно проти 28 і 25 % на стороні втручання за оцінкою за допомогою тесту Земмеса — Вайнштейна. Оцінка суб'єктивних симптомів також вказувала на менш серйозну нейропатію на досліджуваній стороні (для рук: 3 проти 42 %; для стоп: 3 проти 36 %).

Інше більш масштабне дослідження включало 180 пацієнтів (по 90 пацієнтів у досліджуваній та контрольній групі). 31 пацієнт (34 %) припинив кріотерапію, головним чином через дискомфорт. Водночас пацієнти, які отримували кріотерапію, мали менше таких симптомів нейропатії рук, як поколювання, втрата сили, біль, судоми, та повідомляли про кращу якість життя та фізичну активність [5].

В іншому дослідженні 79 онкогінекологічних пацієнток, які отримували хіміотерапію на основі паклітакселу, були випадковим чином розподілені на холододову терапію (заморожені рукавички/шкарпетки з холодним компресом всередині, одягнені на обидві руки та обидві ноги, починаючи з 15 хвилин до і близь-

ко 15 хвилин після кожної інфузії паклітакселу) та контрольну групу, у якій така терапія не проводилася. Захворюваність і вплив кріотерапії оцінювали за допомогою шкали FACT/GOG-Neurotoxicity під час кожного циклу хіміотерапії та під час спостереження через 1 місяць після завершення хіміотерапії [6]. Було виявлено значну різницю в частоті нейропатії, починаючи з першого циклу терапії, яка вказала на перевагу кріотерапії; переваги збільшувались з кожним наступним циклом лікування (загальна частота будь-якого ступеня периферичної нейропатії для досліджуваної групи порівняно з контрольною 48,7 проти 100 %). Через місяць після завершення хіміотерапії загальна частота нейропатії будь-якого ступеня знизилася у досліджуваній групі, але залишилася такою ж у контрольній групі (26 проти 100 %). У всі моменти часу показники FACT/GOG-Neurotoxicity були значно кращими в групі лікування. Чотири пацієнтки припинили кріотерапію через біль, але інших істотних побічних ефектів терапії не було.

На відміну від наведених вище досліджень, які припускають, що кріотерапія є перспективною технологією, яка досить добре переносилася, у двох інших дослідженнях було зазначено, що кріотерапія надавала дискомфорт значній кількості пацієнтів, що призвело до відмови від участі у дослідженні, і не була ефективною для зниження ймовірності розвитку нейропатії [7, 8]. Однією з причин можуть бути різні способи застосування кріотерапії в різних дослідженнях.

Компресійна терапія

У невеликому дослідженні II фази вивчали носіння хірургічних рукавичок, менших на один розмір (по дві рукавички на руку), з метою зменшення кровотоку на одній руці протягом 90 хвилин у 42 пацієнтів, які отримували набпаклітаксел [9]. На руці у подвійній рукавичці виявлялась помірна нейропатія (за оцінкою за шкалою STCAE та суб'єктивним опитувальником нейротоксичності пацієнта) порівняно з іншою рукою (13,8 %). Жодних побічних явищ, включно з непереносимістю компресії або шкірними розладами, спричинених використанням рукавичок, не спостерігалось.

Корисність поєднання кріотерапії та компресійної терапії оцінювали в дуже невеликому дослідженні з однією групою за участю 13 пацієнтів. Автор порівняв дані цих 13 пацієнтів з даними 20 пацієнтів, які брали участь у попередньому дослідженні, проведеному тими ж дослідниками, яких лікували за допомогою безперервної гіпотермії на одній нижній кінцівці, тоді як інша нижня кінцівка служила контролем [10]. Кінцівки, піддані комбінованому лікуванню, виявились кращими, ніж кінцівки, які піддавалися монотерапії.

У нещодавно опублікованому дослідженні CONTROL 100 пацієнтам, які отримували паклітаксел, проводили кріотерапію кінцівок, компресійну терапію або не застосовували ні те, ні інше (NCT03873272). У попередньому звіті, представленому на симпозиумі з питань раку молочної залози в Сан-Антоніо в 2021 році, група кріотерапії показала гірші результати, ніж дві інші групи, як з точки зору токсичності профілак-

тичного підходу, так і щодо кількості периферичних нейропатій, що розвинулись у пацієнтів.

Примітно, що навесні 2022 року NCI схвалив клінічне випробування III фази, проведене ALLIANCE/SWOG, у якому пацієнтів, що отримують таксан, рандомізували в одну з трьох груп: компресійна терапія, комбінована компресія та кріотерапія або контрольна група (the STOP CIPN trial, SWOG 2205). Це дослідження, яке ще не відкрито для рекрутування пацієнтів, може визначити справжню користь такого підходу.

Фізичні навантаження

Рандомізоване контрольоване дослідження включало 61 пацієнта, що проходили хіміотерапію з приводу лімфоми і були випадковим чином розподілені або у групу, яка отримувала лише хіміотерапію, або у групу, яка включала 36-тижневий сенсомоторний тренінг, тренування на витривалість і силові тренування двічі на тиждень. Отримані результати показали, що фізичні вправи пов'язані зі значним поліпшенням якості життя (первинна кінцева точка), значним зниженням глибокої чутливості, пов'язаної з периферичною нейропатією (оцінювалося клініцистом шляхом сліпого застосування камертона до плюснефалангової та медіальної кісточки), а також кращим рівнем фізичної активності та рівноваги [11].

Потенційна користь від фізичних вправ для запобігання периферичній нейропатії або її пом'якшення також була запропонована у вторинному аналізі багатоцентрового дослідження III фази, у якому 619 хворих були випадковим чином розподілені на тих, хто отримував хіміотерапію зі стандартною програмою фізичних вправ або без неї (EXCAP; індивідуальна помірно інтенсивна домашня шеститижнева прогресивна ходьба та програма вправ з опором) [12]. Первинною кінцевою точкою основного дослідження була втома; результати ще не опубліковані. Проте аналіз підгрупи з 355 пацієнтів, залучених до цього дослідження (185 отримували тільки хіміотерапію, а 170 отримували фізичні вправи плюс хіміотерапію), вивчав вплив фізичних вправ на нейропатію. Ступінь нейропатії оцінювали за повідомленнями пацієнтів про інтенсивність оніміння та поколювання, а також відчуття гарячого/холодного в руках або ногах, вимірювані за шкалою від 0 (немає проблем) до 10 (найгірше, наскільки ви можете собі уявити). Згідно з цими нестандартними методами оцінки нейротоксичності, фізичні вправи значно знижували прояви нейропатії у пацієнтів, які отримували алкалоїди барвінку, платину або таксани; але користь, здавалося, була обмежена літніми людьми. Автори постулювали, що відсутність впливу на молодих людей може бути пов'язана з потребою у вищій «дозі» фізичних вправ, необхідних для запобігання розвитку периферичної нейропатії у молодших, стрункіших і більш підготовлених людей.

Вітамін D

Хоча немає проспективних досліджень, які б перевіряли, чи запобігає розвитку нейропатії, пов'язаної з паклітакселом, введення вітаміну D, але декілька до-

сліджень підтверджують точку зору, що низький рівень вітаміну D є фактором ризику [13]. У попередньому звіті ретроспективного аналізу даних дослідження III фази SWOG0221, у якому порівнювалися різні режими лікування паклітакселом у пацієнтів із ранньою стадією раку молочної залози, 169 із 1116 пацієнтів (15,1 %) мали периферичну нейропатію, а 376 (33,7 %) мали дефіцит вітаміну D (визначається як рівень ≤ 20 нг/мл). Дефіцит вітаміну D був пов'язаний з більш високим ризиком розвитку нейропатії (19,3 проти 13,0 %). Результати були ще більш вражаючими серед чорношкірих американців. Порівняно з білими американцями вони частіше страждали від дефіциту вітаміну D (78 проти 29 %) і мали більше ніж удвічі вищий ризик периферичної сенсорної нейропатії, пов'язаної з паклітакселом (29,3 проти 13,3 %, OR 2,66, $p < 0,001$). Корекція дефіциту вітаміну D зменшила, але не виключила вищий ризик нейропатії у чорношкірих американців.

Лікування периферичної нейропатії, індукованої хіміотерапією Дулоксетин

Користь дулоксетину спочатку була продемонстрована в багатоцентровому подвійному сліпому перехресному дослідженні, у якому брав участь 231 пацієнт із болісною периферичною нейропатією, пов'язаною із застосуванням таксанів або платини (59 % пов'язані із оксаліплатином) і принаймні 1-м ступенем сенсорної нейропатії та середнім показником болю $> 4/10$, що зберігався протягом трьох і більше місяців при стабільному застосуванні анальгетиків [14]. Пацієнти були випадковим чином розподілені на групи, що отримували дулоксетин (30 мг щодня протягом одного тижня, потім 60 мг щодня протягом чотирьох додаткових тижнів) або плацебо. Показник болю вимірювався щотижня за короткою формою Brief Pain Inventory (BPI-SF); інші кінцеві точки включали якість життя, оцінену за підшкалою Functional Assessment of Cancer Therapy-Gynecologic Oncology Group Neurotoxicity (FACT-GOG NTX) та QLQ-C30 Європейської організації з дослідження та лікування раку (EORTC). Після перших п'яти тижнів відбувся період звуження та виведення протягом двох тижнів, і всі пацієнти перейшли на альтернативне лікування.

Особи, які отримували дулоксетин протягом початкового п'ятитижневого періоду, мали значно більше зниження середньої оцінки болю — на 1,06 (95% ДІ 0,72–1,40) проти 0,34 (95% ДІ 0,01–0,66) серед тих, хто отримував плацебо. 59 % тих, хто спочатку отримував дулоксетин, проти 38 % тих, хто спочатку отримував плацебо, повідомили про зменшення болю будь-якою мірою. Крім того, пацієнти, рандомізовані на прийом дулоксетину, також мали більший ступінь поліпшення показників функціональності та якості життя; більше пацієнтів повідомили про зменшення оніміння та поколювання в стопах (41 проти 23 %), проте не в руках (36 проти 34 %). Препарат добре переносився, без значних відмінностей у токсичності між дослідною групою та групою плацебо. Дослідницький аналіз у підгрупах показав, що дулоксетин може бути більш ефективним

при нейропатії, спричиненій оксаліплатином, аніж таксанами. У більш пізньому дослідницькому аналізі пацієнти з нейропатією, які отримували оксаліплатин і мали кращий базовий показник емоційного функціонування (тобто з меншими ознаками тривоги та депресії), у 4 рази частіше відповідали на лікування дулоксетином.

В іншому дослідженні пацієнтів рандомізували для прийому венлафаксину, дулоксетину або плацебо [15]. Ступінь краніального, моторного, сенсорного та невропатичного болю значно зменшився в групах венлафаксину та дулоксетину, але це зниження було більш вираженим у групі дулоксетину ($P < 0,05$).

Фізичні вправи

Три невеликі випробування підтверджують думку про те, що фізичні вправи можуть бути корисними для пацієнтів із периферичною нейропатією, індукованою хімотерапією. В одному дослідженні 45 пацієнтів були рандомізовані для звичайної терапії проти 10-тижневої домашньої програми вправ для зміцнення м'язів і балансування [16]. У групі фізичних вправ спостерігалося значне зниження показників нейропатичного болю ($p < 0,0001$) і поліпшення функціональної якості життя ($p = 0,0002$), якості життя ($p = 0,0003$) і загального стану здоров'я ($p = 0,004$).

В іншому невеликому дослідженні пацієнти з метастатичним колоректальним раком були рандомізовані в контрольну групу очікування та в групу фізичних вправ, включно з тренуваннями на витривалість, опір і рівновагу (2 рази на тиждень по 60 хв) [17]. Нейропатію оцінювали за допомогою опитувальника FACT/GOG-NTX. Симптоми погіршилися у контрольній групі, тоді як у тих, хто виконував фізичні вправи, поліпшилися.

У наступному дослідженні 50 осіб, які закінчили лікування та страждали на периферичну нейропатію, рандомізовано у групи, що виконували тренування на витривалість та баланс, проти лише тренувань на витривалість [18]. Тренування на витривалість зменшили сенсорні симптоми в обох групах, хоча нейропатія не була основним результатом.

Акупунктура

Два систематичні огляди дійшли протилежних висновків.

У 2019 році систематичний огляд трьох клінічних досліджень (203 пацієнти) дійшов висновку, що недостатньо доказів, щоб рекомендувати акупунктуру для лікування периферичної нейропатії [19].

Водночас другий систематичний огляд і метааналіз шести рандомізованих досліджень (360 пацієнтів) стверджує, що акупунктура призвела до помірних поліпшень показників болю, оцінених за середньою зміною в короткій формі опису болю (BPI-SF), та/або функціональної оцінки нейротоксичності лікування раку (FACT-NTX) від вихідного рівня ($-1,21$, 95% ДІ від $-1,61$ до $-0,82$) [20].

Головна проблема полягає в тому, що бракує добре проведених, ретельно контрольованих випробувань,

які включали б контрольну групу фіктивної акупунктури, що необхідно через виражений ефект плацебо як акупунктури, так і фіктивної акупунктури.

Точковий масаж і рефлексотерапія

Два невеликі дослідження із залученням приблизно 30 пацієнтів оцінювали ефективність рефлексотерапії для зменшення симптомів периферичної нейропатії.

В одному дослідженні за участю пацієнтів із кількома локалізаціями пухлин порівнювали рефлексологічний масаж стоп двічі на день протягом 20 хвилин упродовж шести тижнів зі стандартним стаціонарним лікуванням [21]. Було виявлено поліпшення сенсорної функції, але не болю, пов'язаного з нейропатією. Про побічні ефекти не повідомлялося.

У другому дослідженні за участю 63 пацієнтів із гінекологічним раком перевірялося самостійне проведення рефлексотерапії стоп з ароматерапією, тричі на тиждень по 15 хвилин на кожній нозі, 18 сеансів протягом шести тижнів порівняно з контрольною групою [22]. Досліджувана група мала значно нижчий рівень симптомів, зокрема болю. Про побічні ефекти не повідомлялося.

Терапія скремблером

Скремблер — пристрій, який забезпечує специфічну для пацієнта електрошкірну стимуляцію, є перспективним для лікування невропатичного болю. Нерандомізовані пілотні дослідження показують, що терапія скремблером може зменшити симптоми нейропатії, викликаної хімотерапією, навіть якщо симптоми наявні більше ніж 1 рік. На основі цих випробувань було проведено два проспективні рандомізовані клінічні випробування для оцінки такого підходу.

У першому дослідженні 50 пацієнтів із поколюванням, спричиненим периферичною нейропатією, або болем $> 4/10$ протягом принаймні трьох місяців були випадковим чином розподілені на терапію скремблером проти черезшкірної електричної стимуляції нервів (TENS) упродовж двох тижнів [23]. Результати, про які повідомляли пацієнти, використовувалися для щоденного вимірювання ефективності протягом двох тижнів під час терапії та восьми тижнів після неї. Пацієнтів, які мали принаймні 50-відсоткове задокументоване поліпшення від початкового рівня болю, було вдвічі більше у групі терапії скремблером (36–56 % порівняно з 16–28 % у групі TENS). Явних токсичних ефектів не було.

З іншого боку, друге випробування терапії скремблером не виявило клінічної користі [24]. 35 пацієнтів із тривалістю периферичної нейропатії більше ніж 3 місяці, болем чи іншими симптомами (поколювання, оніміння) із середньою щоденною оцінкою болю принаймні 4 з 10 були випадковим чином розподілені на десять 30-хвилинних сеансів скремблер-терапії на дерматомі над болючими ділянками проти фіктивного лікування на спині, як правило, від L3 до L5 (для болю в ногах) і від C5 до C8 (для болю в руках). Первинною кінцевою точкою був «середній біль» через 28 днів за 10-бальною шкалою оцінки. Не було суттєвих відмін-

ностей між двома групами на 10, 28, 60 або 90-й день щодо середнього болю, балів за ВРІ або за моторними та сенсорними підшкалами EORTC CIPN-20. Незважаючи на те, що спостерігалися індивідуальні відповіді під час лікування скремблером, більшість з них зникла до 30-го дня. Основний автор цього дослідження вважає, що лікування скремблером було проведено недостатньо якісно, як могло б бути, і що вдосконалені підходи до лікування скремблером дійсно надають значну користь.

Трициклічні антидепресанти

Два невеликі дослідження не змогли продемонструвати користь трициклічних антидепресантів нортриптиліну та амітриптиліну для лікування невропатичних симптомів, спричинених хіміотерапією.

У рандомізованому подвійному сліпому перехресному дослідженні 51 пацієнта з нейропатією, спричиненою цисплатином, випадковим чином розподілили на лікування нортриптиліном (підвищення дози до цільової максимальної 100 мг на день) або плацебо [25]. Через чотири тижні, коли відбувся тижневий період виведення засобу, пацієнти перейшли на альтернативне лікування. Згідно з опитувальником якості життя та візуальними аналоговими шкалами, не було суттєвих відмінностей між нортриптиліном і плацебо.

Переваги амітриптиліну також не вдалося продемонструвати в іншому подвійному сліпому дослідженні, у якому 44 пацієнти з невропатичними симптомами тяжкості $\geq 3/10$ після лікування алкалоїдом барвінку, похідним платини або таксаном були випадковим чином розподілені на низькі дози амітриптиліну (починаючи з 10 мг на день, з підвищенням дози до 50 мг на день) [26]. Ефективність оцінювали за допомогою опитувальника EORTC QOL (EORTC-QLQ-C30) та переліку симптомів невропатичного болю. Дослідження було передчасно припинене через поганий набір; амітриптилін не забезпечив істотної користі для сенсорних невропатичних симптомів.

Габапентиноїди

Наявні докази рандомізованих досліджень не підтверджують користь від габапентину або прегабаліну при нейропатії, індукованій хіміотерапією, незважаючи на їхню ефективність у лікуванні інших форм нейропатії.

Потенційну користь габапентину оцінювали в подвійному сліпому плацебо-контрольованому перехресному дослідженні, у якому брали участь 115 пацієнтів із симптоматичною нейропатією з балами ≥ 4 за шкалою болю від 0 до 10 або нейропатією ≥ 1 за шкалою нейропатії від 0 до 3 [27]. Пацієнти були випадковим чином розподілені на терапію габапентином (цільова доза 2700 мг/день у три прийоми) або плацебо. Після перших шести тижнів та після двотижневого періоду вимивання відбувся перехід на альтернативне лікування. Ефективність оцінювали за допомогою середньої оцінки болю, яку повідомляв пацієнт за день, за допомогою числової шкали та якісної шкали нейропатії Східної кооперативної онкологічної групи (ECOG). Зміни

тяжкості симптомів були подібними в обох групах, тож габапентин не продемонстрував клінічної користі.

Ретроспективний звіт включав дві послідовні когорти пацієнтів, які отримували подібне лікування оксаліплатином для метастатичного колоректального раку; одна когорта отримувала габапентин (початкова доза 300 мг на день), щоб спробувати запобігти нейропатії, а інша — ні [28]. Дозу габапентину було дозволено збільшити до 600 мг тричі на день. Результати цієї роботи показали, що подібний ступінь нейротоксичності спостерігався в обох групах. Автори дійшли висновку, що габапентин не був корисним для профілактики/лікування нейропатії, пов'язаної з оксаліплатином.

Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження для оцінки ефективності прегабаліну в профілактиці/лікуванні периферичним нейропатією у пацієнтів із прогресуючим колоректальним раком було припинено достроково, коли проміжний аналіз виявив, що умовна здатність виявити різницю в групах лікування була недостатньою, що свідчить про неефективність прегабаліну для профілактики/лікування [29]. Хоча деталі цього випробування неясні (дані не були опубліковані), схоже, що воно було розроблено як профілактичне випробування у пацієнтів, які починають приймати оксаліплатин. Однак якщо не спостерігається зниження частоти нейропатії за допомогою нейропротекторного агента під час профілактичного випробування, препарат, найімовірніше, не буде корисним у лікуванні.

Інший звіт у 2013 році Nihei та ін. також був створений на основі огляду клінічної практики [30]. У цьому звіті оцінювалося використання прегабаліну у 27 пацієнтів із нейропатією, спричиненою оксаліплатином, і 28 пацієнтів із нейропатією, спричиненою паклітакселом, і ці пацієнти порівнювалися з іншими, які отримували інші препарати, ніж габапентиноїди. Загалом 41 % пацієнтів із нейропатією, спричиненою оксаліплатином, і 29 % пацієнтів із нейропатією, спричиненою паклітакселом, відповіли на терапію прегабаліном, що визначається зменшенням нейропатії на один ступінь. Це було краще, ніж у пацієнтів, які отримували препарати, не пов'язані з прегабаліном (10 і 12 % відповідно).

Глутамін

У невеликому рандомізованому дослідженні за участю молодих пацієнтів, у яких розвинулася нейропатія (сенсорна або моторна) під час лікування вінкристином від різноманітних злоякісних новоутворень, було виявлено помірну користь від прийому харчових добавок глутаміну [31]. Після виявлення нейропатії пацієнтів випадковим чином розподіляли на глутамін (6 г/м² на дозу [максимум 10 г/доза]) двічі на день або плацебо протягом 21 дня з подальшим 21-денним періодом виведення. Основними кінцевими точками були показники моторної та сенсорної нейропатії за загальними термінологічними критеріями побічних ефектів Національного інституту раку (NCI CTCAE v3), показники нейропсихологічної оцінки та оцінка якості життя в три моменти часу: початковий рівень, після 21-денно-

го періоду прийому добавок і після 21-денного періоду вимивання. Значно більша кількість пацієнтів прогресувала за шкалою сенсорної нейропатії в групі плацебо порівняно з групою глутаміну між базовим рівнем і кінцем 21-денного періоду прийому добавок ($p = 0,02$), але ця різниця зникла до 21-денного періоду виведення. Не було ніяких відмінностей у нейропсихіатричних тестах у будь-який момент часу, і сприятливий вплив глутаміну на якість життя за власними оцінками спостерігався лише після періоду виведення. Не було надано даних про загальну дозу вінкристину, отриману в будь-якій групі, або про те, чи запобігло використання глутаміну зменшенню дози або чи поліпшило результат терапії. Хоча ці дані інтригують, необхідні подальші дослідження, щоб підтвердити ефективність глутаміну для лікування нейропатії, пов'язаної з вінкристином.

Місцеве застосування ментолу

У звітах про випадки описується швидке симптоматичне поліпшення болісних симптомів нейропатії при місцевому застосуванні ментолу (0,5% у каламіновому лосьйоні) двічі на день при лікуванні карбоплатином [32]. Ці висновки згодом були підтверджені в успішному дослідженні місцевого використання 1% ментолу у 51 пацієнта з нейропатичним болем, пов'язаними з раком, переважно індукованим хімотерапією ($n = 35$). Із 38 пацієнтів, які підлягали оцінці, 31 (82 %) мав поліпшення показників VPI, а також спостерігалось поліпшення здатності до ходьби і суб'єктивних відчуттів [33].

Капсаїцин для місцевого застосування

Одне пілотне випробування за участю 16 пацієнтів підтвердило, що крем із 8 % капсаїцину для місцевого застосування значно полегшив прояви периферичної нейропатії, індукованої хімотерапією [34]. Для підтвердження цього результату необхідні подальші дослідження.

Нейрофідбек

Інтригуюче пілотне дослідження показало потенційну користь нейрофідбеку на основі електроенцефалограми (ЕЕГ). У цьому рандомізованому контрольованому дослідженні 71 особа після протипухлинного лікування з проявами периферичної нейропатії (переважно жінки, які отримували таксани), була випадковим чином розподілена на ЕЕГ-нейрофідбек або контроль у списку очікування [35]. Нейрофідбек складався з 20 сеансів, протягом яких учасники спостерігали та реагували на власні ЕЕГ під час гри (45 хвилин на сеанс); коли вони підтримували свою амплітуду хвилі ЕЕГ вище від обраного порогу та пригнічували менш бажані форми хвилі, вони отримували корисний зворотний зв'язок із зображенням і звуковим сигналом; процедура призупинялася, коли учасник не відповідав пороговим значенням, попередньо запрограмованим у програмному забезпеченні, і не надавав звукового чи візуального зворотного зв'язку. З часом у групі, яка пройшла нейрофідбек, спостерігалось значне поліпшення показників болю порівняно з контрольною групою зі списку очікування, а також спостерігалось

зменшення оніміння, фізичного функціонування та втоми; ці переваги зберігалися через чотири місяці після завершення лікування. Терапія дуже добре переносилася, і не було повідомлень про побічні ефекти. Можливість узагальнення цих результатів обмежена невеликою вибіркою пацієнтів, відсутністю активної чи фіктивної контрольної групи та несліпою оцінкою результатів. Проте з'ясована обґрунтованість додаткового вивчення нейрофідбеку та інших підходів до фізіологічної саморегуляції.

Обговорення

Досі немає встановлених засобів, які можна рекомендувати для профілактики периферичної нейропатії, індукованої хімотерапією. Хоча було виявлено недостатню кількість доказів щодо користі, доступні дані свідчать про те, що фізичні вправи, кріотерапія та компресійна терапія можуть частково запобігти симптомам нейропатії і виглядають досить безпечними. Ураховуючи наявну інформацію двох незалежних аналізів, доцільно, щоб пацієнти, які починають лікування паклітакселом, проходили скринінг на дефіцит вітаміну D і корегували його за необхідності.

Загалом пацієнти з легкою нейропатією можуть продовжувати отримувати повні дози цитостатиків; однак якщо симптоми посилюються або нейропатія заважає нормальному функціонуванню, необхідно зважити ризик нейротоксичності, яка потенційно може призвести до інвалідизації, і користь від продовження лікування. Для осіб, у яких під час активного лікування розвивається більш тяжка симптоматика, клініцистам слід оцінити та обговорити з пацієнтами доцільність зменшення дози, відтермінування протипухлинної терапії, її припинення або використання переривчастих схем лікування. Іноді пацієнта можна перевести на альтернативний менш нейротоксичний препарат, якщо він доступний (наприклад, заміна цисплатину на карбоплатин). В інших ситуаціях (наприклад, ад'ювантна терапія раку товстої кишки III стадії) коротша тривалість терапії на основі оксаліплатину (тобто 3 проти 6 місяців) може забезпечити подібну ефективність, одночасно знижуючи ризик розвитку периферичної нейропатії.

Пацієнтам з онкологічними захворюваннями, у яких після лікування таксанами або препаратами платини спостерігається периферична нейропатія, може бути запропонований дулоксетин (ступінь 2B). Немає достатніх доказів для підтримки рекомендацій щодо будь-якого іншого лікування, включаючи габапентин/прегабалін. Габапентиноїди можуть розглядатися як опція лікування у випадку неефективності дулоксетину або ж при протипоказаннях до його прийому.

Хоча доказова база все ще недостатня, існують дані, які підтверджують, що терапія скремблером, акупунктура та фізичні вправи можуть зменшити симптоми периферичної нейропатії і виглядають досить безпечними. Потрібні подальші дослідження, щоб краще вивчити корисність цих підходів. Враховуючи низький потенціал побічних ефектів, пацієнти, які цього бажають, можуть спробувати акупунктуру, точковий масаж

або рефлексотерапію. Також доцільно рекомендувати фізичні вправи на основі попередніх доказів користі та їх сприятливого впливу на інші аспекти здоров'я.

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

Список літератури

- Pike C.T., Birnbaum H.G., Muehlenbein C.E., Pohl G.M., Natale R.B. Healthcare costs and workloss burden of patients with chemotherapy-associated peripheral neuropathy in breast, ovarian, head and neck, and nonsmall cell lung cancer. *Chemotherapy Research and Practice*. 2012. 2012. 913848. doi: 10.1155/2012/913848.
- Mols F., Beijers T., Vreugdenhil G., van de Poll-Franse L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2014. 22(8). 2261-2269. doi: 10.1007/s00520-014-2255-7.
- Zajczkowska R., Kocot-Kępska M., Leppert W., Wrzosek A., Mika J., Wordliczek J. Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. 20(6). 1451. doi: 10.3390/ijms20061451.
- Bandla A., Sundar R., Liao L.-D., Sze Hui Tan S., Lee S.-C., Thakor N.V., Wilder-Smith E.P.V. Hypothermia for preventing chemotherapy-induced neuropathy — a pilot study on safety and tolerability in healthy controls. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2016. 55(4). 430-436. doi: 10.3109/0284186X.2015.1075664.
- Beijers A.J.M., Bonhof C.S., Mols F., Ophorst J., de Vos-Geelen J., Jacobs E.M.G., Vreugdenhil G. Multicenter randomized controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of frozen gloves for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Annals of Oncology*. 2020. 31(1). 131-136. doi: 10.1016/j.annonc.2019.09.006.
- Chitkumarn P., Rahong T., Achariyapota V. Efficacy of Siri-raj, in-house-developed, frozen gloves for cold therapy reduction of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in gynecological cancer patients: randomized controlled trial. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2022. 30(6). 4835-4843. doi: 10.1007/s00520-022-06890-1.
- McCarthy A.L., Shaban R.Z., Gillespie K., Vick J. Cryotherapy for docetaxel-induced hand and nail toxicity: randomised control trial. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2014. 22(5). 1375-1383. doi: 10.1007/s00520-013-2095-x.
- Griffiths C., Kwon N., Beaumont J.L., Paice J.A. Cold therapy to prevent paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2018. 26(10). 3461-3469. doi: 10.1007/s00520-018-4199-9.
- Tsuyuki S., Yamagami K., Yoshibayashi H., Sugie T., Mizuno Y., Tanaka S., Inamoto T. Effectiveness and safety of surgical glove compression therapy as a prophylactic method against nanoparticle albumin-bound-paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2019. 47. 22-27. doi: 10.1016/j.breast.2019.06.008.
- Sundar R., Bandla A., Tan S.S.H., Liao L.-D., Kumarakulasinghe N.B., Jeyasekharan A.D., Wilder-Smith E.P.V. Limb hypothermia for preventing paclitaxel-induced peripheral neuropathy in breast cancer patients: A pilot study. *Frontiers in Oncology*. 2016. 6. 274. doi: 10.3389/fonc.2016.00274.
- Streckmann F., Kneis S., Leifert J.A., Baumann F.T., Kleber M., Ihorst G., Bertz H. Exercise program improves therapy-related side-effects and quality of life in lymphoma patients undergoing therapy. *Annals of Oncology*. 2014. 25(2). 493-499. doi: 10.1093/annonc/mdt568.
- Kleckner I.R., Kamen C., Gewandter J.S., Mohile N.A., Heckler C.E., Culakova E., Mustian K.M. Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2018. 26(4). 1019-1028. doi: 10.1007/s00520-017-4013-0.
- Jennaro T.S., Fang F., Kidwell K.M., Smith E.M.L., Vangipuram K., Burness M.L., Hertz D.L. Vitamin D deficiency increases severity of paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2020. 180(3). 707-714. doi: 10.1007/s10549-020-05584-8.
- Smith E.M.L., Pang H., Cirrincione C., Fleishman S., Pas-kett E.D., Ahles T., Alliance for Clinical Trials in Oncology. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2013. 309(13). 1359-1367. doi: 10.1001/jama.2013.2813.
- Farshchian N., Alavi A., Heydarheydari S., Moradian N. Comparative study of the effects of venlafaxine and duloxetine on chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2018. 82(5). 787-793. doi: 10.1007/s00280-018-3664-y.
- Dhawan S., Andrews R., Kumar L., Wadhwa S., Shukla G. A randomized controlled trial to assess the effectiveness of muscle strengthening and balancing exercises on chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain and quality of life among cancer patients. *Cancer Nursing*. 2020. 43(4). 269-280. doi: 10.1097/NCC.0000000000000693.
- Zimmer P., Trebing S., Timmers-Trebing U., Schenk A., Paust R., Bloch W., Baumann F.T. Eight-week, multimodal exercise counteracts a progress of chemotherapy-induced peripheral neuropathy and improves balance and strength in metastasized colorectal cancer patients: a randomized controlled trial. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2018. 26(2). 615-624. doi: 10.1007/s00520-017-3875-5.
- Kneis S., Wehrle A., Müller J., Maurer C., Ihorst G., Gollhofer A., Bertz H. It's never too late — balance and endurance training improves functional performance, quality of life, and alleviates neuropathic symptoms in cancer survivors suffering from chemotherapy-induced peripheral neuropathy: results of a randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2019. 19(1). 414. doi: 10.1186/s12885-019-5522-7.
- Li K., Giustini D., Seely D. A systematic review of acupuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Current Oncology (Toronto, Ont.)*. 2019. 26(2). e147-e154. doi: 10.3747/co.26.4261.
- Chien T.-J., Liu C.-Y., Fang C.-J., Kuo C.-Y. The efficacy of acupuncture in chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Systematic review and meta-analysis. *Integrative Cancer Therapies*. 2019. 18. 1534735419886662. doi: 10.1177/1534735419886662.
- Kurt S., Can G. Reflexology in the management of chemotherapy induced peripheral neuropathy: A pilot randomized controlled trial. *European Journal of Oncology Nursing: The Official Journal of European Oncology Nursing Society*. 2018. 32. 12-19. doi: 10.1016/j.ejon.2017.11.001.
- Noh G.O., Park K.S. Effects of aroma self-foot reflexology on peripheral neuropathy, peripheral skin temperature, anxiety, and de-

pression in gynaecologic cancer patients undergoing chemotherapy: A randomised controlled trial. *European Journal of Oncology Nursing: The Official Journal of European Oncology Nursing Society*. 2019. 42. 82-89. doi: 10.1016/j.ejon.2019.08.007.

23. Loprinzi C., Le-Rademacher J.G., Majithia N., McMurray R.P., O'Neill C.R., Bendel M.A., Smith T.J. Scrambler therapy for chemotherapy neuropathy: a randomized phase II pilot trial. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2020. 28(3). 1183-1197. doi: 10.1007/s00520-019-04881-3.

24. Smith T.J., Razzak A.R., Blackford A.L., Ensminger J., Saiki C., Longo-Schoberlein D., Loprinzi C.L. A pilot randomized sham-controlled trial of MC5-A scrambler therapy in the treatment of chronic chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). *Journal of Palliative Care*. 2020. 35(1). 53-58. doi: 10.1177/0825859719827589.

25. Hammack J.E., Michalak J.C., Loprinzi C.L., Sloan J.A., Novotny P.J., Soori G.S., Johnson J.A. Phase III evaluation of nortriptyline for alleviation of symptoms of cis-platinum-induced peripheral neuropathy. *Pain*. 2002. 98(1-2). 195-203. doi: 10.1016/s0304-3959(02)00047-7.

26. Kautio A.-L., Haanpää M., Saarto T., Kalso E. Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2008. 35(1). 31-39. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2007.02.043.

27. Rao R.D., Michalak J.C., Sloan J.A., Loprinzi C.L., Soori G.S., Nikcevic D.A., North Central Cancer Treatment Group. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3). *Cancer*. 2007. 110(9). 2110-2118. doi: 10.1002/encr.23008.

28. Mitchell P.L., Goldstein D., Michael M., Beale P., Friedlander M., Zalberg J., Clarke S. Addition of gabapentin to a modified FOLFOX regimen does not reduce oxaliplatin-induced neurotoxicity. *Clinical Colorectal Cancer*. 2006. 6(2). 146-151. doi: 10.3816/CCC.2006.n.032.

29. *ClinicalTrials.gov*. Prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in subjects with advanced colorectal cancer. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00380874>.

30. Nihei S., Sato J., Kashiwaba M., Itabashi T., Kudo K., Takahashi K. Efficacy and safety of pregabalin for oxaliplatin- and paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Gan To Kagaku Ryoho. Cancer Chemotherapy*. 2013. 40(9). 1189-1193. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24047777>.

31. Sands S., Ladas E.J., Kelly K.M., Weiner M., Lin M., Ndao D.H., Bender J.G. Glutamine for the treatment of vincristine-induced neuropathy in children and adolescents with cancer. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2017. 25(3). 701-708. doi: 10.1007/s00520-016-3441-6.

32. Storey D.J., Colvin L.A., Mackean M.J., Mitchell R., Fleetwood-Walker S.M., Fallon M.T. Reversal of dose-limiting carboplatin-induced peripheral neuropathy with TRPM8 activator, menthol, enables further effective chemotherapy delivery. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2010. 39(6). e2-4. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2010.02.004.

33. Fallon M.T., Storey D.J., Krishan A., Weir C.J., Mitchell R., Fleetwood-Walker S.M., Colvin L.A. Cancer treatment-related neuropathic pain: proof of concept study with menthol — a TRPM8 agonist. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2015. 23(9). 2769-2777. doi: 10.1007/s00520-015-2642-8.

34. Anand P., Elsafa E., Privitera R., Naidoo K., Yiangou Y., Donatien P., Misra P. Rational treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy with capsaicin 8% patch: from pain relief towards disease modification. *Journal of Pain Research*. 2019. 12. 2039-2052. doi: 10.2147/JPR.S213912.

35. Prinsloo S., Novy D., Driver L., Lyle R., Ramondetta L., Eng C., Cohen L. The long-term impact of neurofeedback on symptom burden and interference in patients with chronic chemotherapy-induced neuropathy: Analysis of a randomized controlled trial. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2018. 55(5). 1276-1285. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2018.01.010.

Отримано/Received 07.08.2023

Рецензовано/Revised 08.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 11.09.2023 ■

Information about authors

Anastasiya Hannotska, The complex oncology center, Masaryk hospital, Ústí nad Labem, Czech Republic; e-mail: nastasyagannotskaya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4899-6703>
Oleksiy Zotov, PhD, Associate Professor at the Department of oncology, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: zotov.phd@gmail.com

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

A.Yu. Hannotska¹, O.S. Zotov²

¹The Complex Oncology Center, Masaryk Hospital, Ústí nad Labem, Czech Republic

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (a literature review)

Abstract. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is a common side effect of cancer therapy that can have a profound impact on quality of life and survival. The frequency of CIPN depends on the chemotherapeutic agent, dose, and duration of exposure. The agents that most often cause peripheral neuropathy are the platinum drugs, especially cisplatin and oxaliplatin, taxanes and vinca alkaloids. Thanks to advances in anticancer treatment, the number of cancer survivors is expected to increase. Thus, long-term neurotoxicity is a significant concern for individuals undergoing such treatment, especially those who

received therapy for breast and/or colon cancer. In addition, chemotherapy-induced peripheral neuropathy may adversely affect treatment outcomes due to forced dose changes and/or premature discontinuation of treatment. However, despite its high prevalence, CIPN often remains an underdiagnosed and undertreated phenomenon. This review will address current methods for the prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy.

Keywords: peripheral neuropathy; cryotherapy; compression therapy; duloxetine; gabapentinoids; acupuncture

УДК 615.28:616.33-006.6

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.6.2.2023.92>Гіпп О.І.¹, Гриньків А.М.¹, Ярема Р.Р.², Шпарик Я.В.¹¹Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», м. Львів, Україна²Львівський національний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Неоад'ювантна хіміотерапія раку шлунка (огляд літератури)

Резюме. З'ясування ще у 1980-х рр. певних позитивних результатів передопераційної (неоад'ювантної) хіміотерапії (НХТ) при раку грудної залози (принаймні можливості зменшити розміри пухлини) стимулювало дослідження ролі такого лікування і при інших типах пухлин, зокрема при раку шлунка. У цьому огляді літератури ми зосередимось на таких питаннях: 1) потенційні переваги та ризики неоад'ювантної терапії раку шлунка; 2) етапи дослідження цієї проблеми; 3) показання до НХТ при раку шлунка; 4) кількість циклів НХТ; 5) оптимальний час між НХТ і операцією; 6) роль лімфаденектомії після НХТ; 7) предиктивні маркери; 8) практичні поради щодо застосування схеми FLOT.

Ключові слова: неоад'ювантна хіміотерапія; FLOT; оксаліплатин; рак шлунка

З'ясування ще у 1980-х рр. певних позитивних результатів передопераційної (неоад'ювантної*) хіміотерапії (НХТ) при раку грудної залози (принаймні можливості зменшити розміри пухлини) стимулювало дослідження ролі такого лікування і при інших типах пухлин, зокрема при раку шлунка. У цьому огляді літератури ми зупинимось на основних, найвагоміших з точки зору доказової медицини клінічних дослідженнях цієї проблеми, а також важливих, на нашу думку, аспектах застосування цього методу в щоденній практиці. Перш за все зазначимо, що НХТ при раку шлунка може мати як позитивні, так і негативні впливи (табл. 1).

У 1993 році онкологи Нідерландів (Dutch Gastric Cancer Group) провели невелике (всього 59 пацієнтів) рандомізоване контрольоване клінічне дослідження щодо НХТ для раку шлунка, щоб перевірити, чи здатний передопераційний режим хіміотерапії FAMTX (5-FU + доксорубіцин + метотрексат у високій дозі 1500 мг/м²) підвищити частоту резекції R0. Однак

з'ясувалося, що пацієнти не отримали користі від застосування цієї схеми [2].

Під час подальшого довгострокового спостереження з'ясували, що цей передопераційний режим хіміотерапії не подовжує середнього часу виживання та не поліпшує показник 5-річної виживаності, і було встановлено, що висока токсичність (мабуть, через дозу метотрексату) і низька ефективність цього режиму були основними причинами невтішного результату [3]. Тому в наступних дослідженнях більша увага приділялася токсичності та ефективності схем НХТ, а також їх переносимості пацієнтами. У 2006 році онкологи Великої Британії (UK Medical Research Council) опублікували результати клінічного дослідження III фази НХТ для раку шлунка MAGIC (Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy). Порівняно з групою лише хірургічного втручання група періопераційної хіміотерапії (ХТ), у якій застосовували комбінацію ECF (епірубіцин + цисплатин + 5-FU), продемонструвала значно вищу частоту резекції R0 (79,3 проти 70,3 %, P = 0,03) і 5-річну виживаність (36,3 проти 23,0 %, P = 0,009) [4]. Незважаючи на певні гематологічні побічні ефекти, як-от гранулоцитопенія, лімфоцитопенія, лейкопенія та тромбоцитопенія, а також певні негематологічні побічні ефекти, як-от нудо-

*Неоад'ювантна терапія — це лікування, яке проводиться як перший крок до зменшення пухлини перед основним лікуванням, яким зазвичай є хірургічне втручання. Приклади неоад'ювантної терапії: хіміотерапія, променева та гормональна терапія. Це різновид індукційної терапії.

© «Практична онкологія» / «Practical oncology» («Praktična onkologija»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Гіпп Орест Ігорович, хірург, Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», м. Львів, Україна; e-mail: oresthipp@gmail.com

For correspondence: Orest Hipp, surgeon of communal non-commercial enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Oncology Regional Treatment and Diagnostic Center", Lviv, Ukraine; e-mail: oresthipp@gmail.com

Full list of authors information is available at the end of the article.

та, блювання та стоматит, дослідження MAGIC стало віхою в розвитку НХТ для раку шлунка, а схема ECF була відразу прийнята як рекомендована (з вірогідністю категорії 1) у NCCN і стала стандартною схемою ХТ для періопераційної терапії раку шлунка.

Протягом наступних кількох років лише невелика кількість схем дозволила досягти результатів, порівнянних із результатами дослідження MAGIC. Незважаючи на те, що Європейська організація з дослідження та лікування раку (EORTC) у 2010 році опублікувала результати дослідження EORTC 40954, у якому застосування передопераційної ХТ за схемою PFL (цисплатин + 5-FU + лейковорин) підвищило частоту резекції R0 (81,9 проти 66,7 %, $P = 0,036$), це не стало основою для суттєвого подовження медіани часу виживаності пацієнтів (64,6 проти 54,5 місяця, $P = 0,466$) [5].

Ця ситуація змінилася в 2011 році, коли були опубліковані результати відносно великого (224 пацієнти) багатоцентрового клінічного дослідження III фази FNCLCC/FFCD 9703. З'ясувалося, що періопераційна схема FC (5-FU + цисплатин) значно підвищила частоту резекції R0 (84 проти 74 %, $P = 0,04$) та 5-річну виживаність (38 проти 24 %, $P = 0,02$). Вказаний режим НХТ не тільки сприяв поліпшенню виживаності пацієнтів, але й мав меншу токсичність (токсичність 3–4-го ступеня, головним чином нейтропенія, виникала у 38 % пацієнтів) порівняно зі схемою ECF у дослідженні MAGIC, і згодом також був прийнятий як рекомендована схема (з вірогідністю категорії 1) у NCCN [6, 7]. Ці результати сприяли широкому використанню НХТ для лікування раку шлунка в Європі. Однак, як і для випробування MAGIC, обмеження випробування FNCLCC/FFCD 9703 полягало в тому, що у нього включали пацієнтів з гастроєзофагеальною аденокарциномою та аденокарциномою нижнього відділу стравоходу, у яких частота резекції D2 була низь-

кою, і оцінка ефективності НХТ вплинула на це певною мірою. Зазначимо, що принципи неoad'ювантної терапії раку нижнього відділу стравоходу (а також значною мірою гастроєзофагеальних аденокарцином) відрізняються від НХТ раку шлунка. Перш за все тим, що обов'язковим компонентом такого лікування є опромінення. З цього приводу проведено чимало великих рандомізованих досліджень. Ця проблема тут нами не розглядається. Після розробки НХТ для лікування раку шлунка дослідники працювали над подальшим підвищенням її ефективності.

Певною несподіванкою була тривала (понад 20 років) відсутність результатів досліджень із застосуванням схем з оксаліплатином (запроваджений у медичну практику у 1996 році) та доцетакселом (запроваджений у медичну практику у 1995 році), які довели свою ефективність у паліативній ХТ раку шлунка. Ситуація змінилася, коли повідомили результати німецького дослідження FLOT4, у якому порівнювали ефективність періопераційної схеми FLOT (5-FU + лейковорин + оксаліплатин + доцетаксел) і схеми ECF/ECX (епірубін + цисплатин + 5-FU або капецитабін). Результати дослідження фази II свідчать про те, що режим FLOT досягає вищої частоти резекцій R0 (85 проти 74 %, $P = 0,02$) і частоти зменшення розмірів пухлини (\leq уT2, 44 проти 27 %, $P = 0,01$) порівняно з режимом ECF/ECX, але частота нейтропенії 3–4-го ступеня, діареї та нейротоксичних ефектів також була вищою [8]. Успіх фази II підтверджено і розвинено німецькими онкологами в рандомізованому дослідженні фази III. Зокрема, частота резекцій R0 становила 85 проти 78 % ($P = 0,016$), зниження стадії до уT1 — 25 проти 15 % ($P = 0,001$), 3-річна загальна виживаність — 57 проти 48 % при її медіані 50 проти 35 місяців ($P = 0,012$) на користь режиму FLOT [9].

Ці результати суттєво вплинули на реальну практику лікування хворих на рак шлунка, принаймні у Європі (зокрема, в Україні). Із накопиченням даних, пов'язаних з ефективністю та безпекою НХТ, і збільшенням кількості повідомлень про віддалені побічні реакції від застосування антрациклінів схему ECF/ECX було поступово вилучено з настанов NCCN та прийнято схему FLOT, якій слід віддати перевагу. Разом з тим для хворих, яким не можна застосувати цю схему, рекомендують комбінацію фторпіримідину з оксаліплатином. Слід зазначити, що цю методологію критикують, бо критерії в дослідженнях FLOT включали і гастроєзофагеальну карциному, яка має частоту лімфаденектомії D2 лише в межах 50 % [10].

Відомо, що підходи до радикального лікування раку шлунка відрізняються в різних частинах світу — у Європі віддають перевагу періопераційній ХТ на відміну від ад'ювантної ХТ в Азії (зокрема, із застосуванням фторпіримідину S1; торгова назва, під якою препарат зареєстровано в Європі, — Teysuno®) та ад'ювантної хіміопроменевої терапії в Північній Америці. В Азії, особливо в Східній Азії, де спостерігається висока захворюваність на рак шлунка, проведено кілька досліджень НХТ. На відміну від проаналізованих раніше європейських досліджень в Азії віддавалася перева-

Таблиця 1. Потенційні переваги і ризики НХТ [1]

Потенційні переваги	Потенційні ризики
Зменшення розмірів і стадії первинної пухлини	Відстрочена остаточна операція
Поліпшення можливості подальшої резекції R0	Погіршення загального стану
Усунення системних мікрометастазів	Перитуморальний фіброз, пов'язаний з хіміотерапією
Оцінка чутливості до хіміотерапії, що може визначати доцільність ад'ювантної хіміотерапії	Періопераційні ускладнення
Більш ефективне проведення ад'ювантної хіміотерапії завдяки попередньому хірургічному руйнуванню судинної мережі	Прогресування захворювання (призводить до неоперабельного захворювання)
Краща переносимість, ніж післяопераційної хіміотерапії	

га комбінації фторпіримідину S1 з цисплатином або оксаліплатином і не застосовувався доцетаксел. Дослідження RESOLVE, проведене Пекінським університетом, було найбільшим (1094 хворі) клінічним дослідженням III фази для порівняння НХТ з ад'ювантною ХТ раку шлунка. У ньому показано, що періопераційна схема SOX (S1 + оксаліплатин) значно поліпшила 3-річну виживаність без захворювань порівняно з післяопераційною схемою XELOX (59,4 проти 51,1 %, $P = 0,028$), а післяопераційний режим SOX не поступався XELOX [11].

Логічним продовженням досліджень щодо ефективного режиму FLOT у періопераційному режимі є його комбінація з імунотерапією та таргетною терапією. Вже повідомлено результати кількох досліджень фази II у цьому напрямку. У дослідженні DANTE (295 пацієнтів) оцінювали вплив додавання імунотерапії атезоліумабом (PD-L1 інгібітор) до схеми FLOT. Доопераційні цикли FLOT були завершені у 93 % пацієнтів, а післяопераційні цикли — у 43 % пацієнтів, без різниці між групами. Хірургічна захворюваність і смертність (загалом 2,5 %) були порівнянними між групами, як і показники резекції R0 (група A: FLOT + імунотерапія — 92 % проти групи B: FLOT — 91 %). Зниження стадії захворювання сприятливіше у групі A (pT0 — 23 проти 15 %; pN0 — 68 проти 54 %). Спостерігалася тенденція до більш вираженого ефекту імунотерапії при вищій експресії PD-L1 [12].

Періопераційна ХТ за схемою FLOT із трастузумабом у пацієнтів з HER-2-позитивною місцево-поширеною стравохідно-шлунковою аденокарциномою дала можливість досягнути медіани безрецидивної виживаності 42,5 місяця, а 3-річний показник загальної виживаності становив 82,1 %. Повну морфологічну регресію (pCR) було виявлено у 12 пацієнтів (21,4 %), а ще 14 пацієнтів (25,0 %) мали майже повну відповідь, завдяки чому досягли первинної кінцевої точки, якою була $pCR > 20\%$ [13]. Відомо, що при HER-2-позитивному раку грудної залози ефект лікування поліпшується комбінацією трастузумабу з пертузумабом. Повідомлено початкові результати порівняння комбінації FLOT з вказаною таргетною терапією проти лише FLOT при HER-2-позитивному раку шлунка. Частота pCR була значно вищою при лікуванні трастузумабом/пертузумабом (35 проти 12 %; $P = 0,02$). Подібним чином частота впливу на лімфатичні вузли (досягнення pN0) була вищою при застосуванні трастузумабу/пертузумабу (68 проти 39 %), тоді як частота резекції R0 (93 проти 90 %) та хірургічна захворюваність (43 проти 44 %) були порівнянними. Однак вказане дослідження було закрито достроково, без переходу до III фази після оприлюднення результатів дослідження JACOV (де не було виявлено переваг комбінованої таргетної терапії проти трастузумабу) [14].

На конференції ESMO-2023 було подано результати ще двох досліджень, у яких вивчалася роль імунотерапії в періопераційному режимі. Дані дослідження KEYNOTE-585 (загалом 1007 пацієнтів) показали підвищення частоти pCR (первинна кінцева точка) при застосуванні інгібітора PD-1 пембролізумабу по-

рівняно з плацебо, доданого до неoad'ювантної та ад'ювантної хіміотерапії (у більшості пацієнтів застосовували режим фторурацил + цисплатин і лише у 20 % — FLOT), — 13,0 проти 2,4 % (тобто на 10,6 % ліпше). Проте дивно, що поліпшення pCR, яке спостерігалася в KEYNOTE-585, не призвело до подовження виживання, оскільки ми знаємо, що під час досліджень ХТ режими, пов'язані з вищими показниками pCR, як правило, поліпшують виживання. З іншого боку, ми знаємо, що імунотерапія при раку шлунка ефективніша у пацієнтів із PD-L1+ захворюванням, а пацієнти в цьому дослідженні не обирались за біомаркерами. Для пацієнтів з пухлинами, які експресують високі рівні PD-L1 ($CPS \geq 10$), різниця у виживанні без подій (EFS) для тих, хто отримував пембролізумаб, була значущою. Іншим фактором, який слід брати до уваги, є те, що більшість пацієнтів отримували ХТ на основі цисплатину, а не стандартний режим FLOT, оксаліплатиновий елемент якої вважається активнішим у комбінації з імунотерапією, ніж цисплатин [15].

У дослідженні MATTERHORN (948 пацієнтів) вивчали роль у періопераційній терапії інгібітора PD-L1 дурвалумабу в комбінації з режимом FLOT. Зауважимо, що на відміну від KEYNOTE-585 первинною кінцевою точкою випробування було виживання без подій, а pCR (за центральною оцінкою) та загальне виживання були вторинними кінцевими точками. У групі дурвалумабу частота pCR становила 19 % порівняно з 7 % серед пацієнтів у групі плацебо. Відбулося чітке зниження стадії при використанні дурвалумабу, оскільки частота стадії pT0 становила 23 % у пацієнтів, які отримували імунотерапію, порівняно з 11 % у тих, хто отримував комбінацію FLOT разом з плацебо [16]. Проте, незважаючи на багатообіцяючі результати, потрібні дані принаймні EFS, перш ніж можна буде припустити будь-який вплив імунотерапії в періопераційному режимі на клінічну практику радикального лікування раку шлунка.

Грунтуючись на прогресі дослідження НХТ при раку шлунка, можна дійти висновку, що різні режими НХТ можуть різною мірою поліпшити частоту резекції R0 і прогноз пацієнтів із раком шлунка. Однак через відмінності між регіонами та показниками завершення післяопераційної ХТ і хірургічної резекції ще не було розроблено схеми НХТ з чіткими перевагами та придатністю для всіх пацієнтів. Завдяки накопиченню даних із клінічних випробувань, як-от класичне дослідження MAGIC, дослідження FNCLCC/FFCD9703 і дослідження FLOT4, режим із двома або кількома препаратами на основі 5-фторурацилу та платини продемонстрував свої переваги та досягнув високої ефективності в клінічних дослідженнях.

Зупинимось на деяких практичних проблемах.

Показання до НХТ при раку шлунка. Головною метою НХТ є підвищення частоти резекції R0 та поліпшення прогнозу пацієнтів щодо безрецидивної і загальної виживаності (БРВ і ЗВ). Більшість європейських клінічних досліджень НХТ при раку шлунка включали потенційно операбельних пацієнтів із поширеним раком шлунка ($\geq cT2 N03 M0$), через що саме

при таких стадіях раку шлунка рекомендують НХТ в Європі. Аналогічні рекомендації в США (NCCN).

Натомість Китайське товариство клінічної онкології (CSCO) включило пацієнтів із нестравохідно-шлунковим раком, клінічна стадія якого була T3-4aN1-3M0, оскільки відповідну популяцію для НХТ за схемою SOX було прийнято як рекомендовану. Однак японські настанови щодо лікування раку шлунка (JGCA) просто рекомендували НХТ із низькою оцінкою доказів для пацієнтів із пізньою стадією або поганим прогнозом, а не застосовувати НХТ як рутинний терапевтичний режим. Тобто немає єдиного стандарту для показань до НХТ при раку шлунка. Необхідні подальші дослідження, щоб поєднати обґрунтовані показання з точним передопераційним визначенням стадії та забезпечити персоналізоване й оптимальне лікування [17, 18].

Кількість циклів НХТ. Більшість клінічних досліджень у Японії рекомендували 2 цикли НХТ при раку шлунка. У класичному дослідженні MAGIC і дослідженні FNCLCC/FFCD9703 застосовували 3 цикли НХТ, а у дослідженні RESOLVE — 3 цикли режиму SOX перед операцією, тоді як у дослідженні FLOT4 було рекомендовано 4 цикли режиму FLOT. Таким чином, на сьогодні не існує єдиного стандарту кількості циклів НХТ для раку шлунка. Визначення оптимальної тривалості НХТ вимагає вищого рівня доказів. Крім того, своєчасне та точне клінічне визначення стадії та її оцінка після НХТ є особливо необхідними. Вибір кількості циклів НХТ вимагає збалансованості між забезпеченням ефективності передопераційної ХТ та визначенням найкращого часу для операції.

Оптимальний час між НХТ і операцією. У клінічних дослідженнях найчастіше використовувався інтервал 4–6 тижнів. Проте на сьогодні оптимальний інтервал ще не визначено. У метааналізі п'яти досліджень з НХТ місцево-поширеного раку шлунка (включали 1171 пацієнта) виділено три групи щодо тривалості часу від НХТ до операції: коротший (< 4 тижнів, 411 пацієнтів), середній (4–6 тижнів, 507 пацієнтів) і довший (> 6 тижнів, 253 пацієнти). Результати метааналізу показали, що немає істотної різниці між цими трьома групами. PCR, частота резекцій R0, частота серйозних післяопераційних ускладнень, 3-річна БРВ та ЗВ були подібними між трьома групами. Тобто не підтверджено, що інтервал між НХТ і операцією є фактором ризику, що впливає на результат [19].

Роль лімфаденектомії після НХТ. Лімфаденектомія D2 є загальноприйнятим стандартом лікування операбельного раку шлунка в більшості поточних рекомендацій. Незважаючи на це твердження, визначення оптимального підходу до лімфаденектомії у пацієнтів з раком шлунка все ще дискутується. Хірурги повинні бути навчені виконувати більш розширену лімфаденектомію на пізніх стадіях з високим ризиком метастазів у віддалені вузли. У пацієнтів із ураженням вузлів кількість зібраних лімфатичних вузлів є незалежним предиктивним фактором виживаності та пов'язана з кількістю метастазів у лімфатичних вузлах. Пацієнти з клінічно позитивними метастазами в парааортальні

вузли повинні пройти НХТ з наступною терапевтичною дисекцією парааортальних лімфатичних вузлів (PAND). У будь-якому випадку профілактичну дисекцію PAND і задніх вузлів після неoad'ювантної терапії можна проводити у пацієнтів із високим ризиком метастазів PAN, як-от позитивні об'ємні вузли в перигастральних вузлах другого рівня або дифузний гістотип. Останнім часом досліджується роль профілактичного D2 plus порівняно зі стандартним D2 у пацієнтів із місцево-поширеним раком шлунка, які отримували НХТ. Перефразовуючи Оскара Уайльда, що «у наші дні люди всьому знають ціну, але нічого не вміють цінувати», L. Magano та співавтори зазначають, що сучасні хірурги повинні збалансувати можливу онкологічну цінність лімфаденектомії D2 plus з ціною післяопераційних ускладнень і ризиком смертності [20].

Предиктивні маркери. Актуальною клінічною проблемою є більш точне визначення показань до НХТ. Тобто чи можливо вже на етапі діагностики виділити тих хворих, яким НХТ надасть користь, і відкинути тих, у яких передбачається відсутність ефекту НХТ. Цього можна досягти за допомогою стратифікованої щодо ризику стратегії. С. Fong та співавтори вказують на необхідність переходу від узагальненого підходу до мультимодального лікування, тобто до стратегії, яка ґрунтується на індивідуальних клінічних особливостях пацієнта та профілях біомаркерів, щоб поліпшити переносимість і результати для пацієнтів незалежно від географічних відмінностей у клінічній практиці. Хоча докази, що підтверджують молекулярні особливості, як-от мікросателітна нестабільність і предиктивні панелі генів з використанням методів NGS, є обнадійливими, необхідна проспективна перевірка, перш ніж їх можна буде впевнено використовувати для прийняття клінічних рішень [21]. Крім того, запровадження методів рідинної біопсії уможливить мінімально інвазивний та відтворюваний передопераційний забір, що призведе до відповідного вибору та модифікації схем лікування на основі прогностичного ризику та стійких до лікування біомаркерів, таким чином дозволяючи НХТ стати більш обґрунтованою стратегією лікування.

Практичні поради щодо застосування схеми FLOT

Вторинна профілактика за допомогою G-CSF рекомендована пацієнтам, у яких була фебрильна нейтропенія або відкладення чергового циклу через нейтропенію чи лейкопенію. Польські онкологи рекомендують первинну профілактику за допомогою G-CSF усім пацієнтам [22]. При застосуванні доцетакселу обов'язкова премедикація для запобігання реакції гіперчутливості. Застосовують дексаметазон 8 мг перорально двічі на день протягом 3 днів, починаючи за день до кожного введення доцетакселу, якщо немає протипоказань. Пацієнт повинен отримати мінімум 3 дози перед введенням доцетакселу. На розсуд лікаря можна розглянути можливість застосування одноразової дози дексаметазону 20 мг внутрішньовенно безпосередньо перед ХТ, якщо пацієнти пропустили пероральний прийом дексаметазону для премедикації. Для дози доцетакселу

Таблиця 2. Схеми FLOT

Черговість введення	Препарат	Доза (мг/м ²)	Розчинник, спосіб і тривалість інфузії
1	Доцетаксел	50	250 мл 0,9% фізіологічного розчину внутрішньовенно 60 хвилин
2	Оксаліплатин	85	500 мл 5% глюкози внутрішньовенно 120 хвилин
3	Кальцію фолінат (лейковорин)	200	250 мл 5% глюкози внутрішньовенно 120 хвилин
4	Фторурацил (5-FU)	2600	0,9% фізіологічний розчин; 24-годинна інфузія внутрішньовенно безперервно інфузійною помпою

Примітка. Цикли повторюють що два тижні. Проводиться 4 цикли до операції і 4 після.

75–185 мг використовується об'єм інфузії 250 мл. Для доз > 185 мг — 500 мл. Оксаліплатин несумісний з 0,9% фізіологічним розчином хлориду натрію, тому не слід промивати лінії фізіологічним розчином. Для доз оксаліплатину ≤ 104 мг використовується 250 мл 5% глюкози. Введення оксаліплатину завжди має передувати введенню 5-FU. Оксаліплатин можна вводити одночасно з лейковорином за допомогою Y-коннектора. У разі алергічної реакції (ларингофарингеальної дизестезії) слід збільшити час інфузії оксаліплатину до 4–6 годин. Лейковорин необхідно вводити перед 5-FU. Він посилює дію 5-FU шляхом посилення зв'язування 5-FU з цільовим ферментом тимідилатсинтетазою. Для тривалої інфузії 5-FU оптимальним є встановлення центрального венозного порту. Слід призупинити або назавжди припинити прийом 5-FU у пацієнтів із ознаками гострого раннього початку або надзвичайно тяжкої токсичності, що може свідчити про майже повну або повну відсутність активності дигідропіримідиндегідрогенази (DPD). Жодна доза 5-FU не була доведена безпечною для пацієнтів з відсутньою активністю DPD.

Модифікація доз цитостатиків при порушенні лабораторних показників і розвитку побічних ефектів здійснюється за загальними правилами.

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

Внесок авторів. Гінн О.І., Гриньків А.М., Ярема Р.Р., Шпарик Я.В. — пошук літератури, написання статті, форматування та редагування тексту, оформлення публікації.

Список літератури

1. Sato Y., Okamoto K., Kawaguchi T., Nakamura F., Miyamoto H., Takayama T. Treatment Response Predictors of Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Gastric Cancer: Current Status and Future Perspectives. *Biomedicines*. 2022. 10(7). 1614. doi: 10.3390/biomedicines10071614.
2. Songun I., Keizer H.J., Hermans J., et al. Chemotherapy for operable gastric cancer: results of the Dutch randomised FAMTX trial. The Dutch Gastric Cancer Group (DGCG). *Eur. J. Cancer*. 1999. 35(4). 558-562. doi: 10.1016/s0959-8049(98)00429-8.
3. Hartgrink H.H., van de Velde C.J., Putter H., et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomised FAMTX trial. *Eur. J. Surg. Oncol*. 2004. 30(6). 643-649. doi: 10.1016/j.ejso.2004.04.013.

4. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P., et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N. Engl. J. Med*. 2006. 355(1). 11-20. doi: 10.1056/NEJMoa055531.

5. Schuhmacher C., Gretschel S., Lordick F., et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J. Clin. Oncol*. 2010. 28(35). 5210-5218. doi: 10.1200/JCO.2009.26.6114.

6. Alderson D., Cunningham D., Nankivell M., et al. Neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine followed by resection in patients with oesophageal adenocarcinoma (UK MRC OE05): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017. 18(9). 1249-1260. doi: 10.1016/S1473-2045(17)30447-3.

7. Ychou M., Boige V., Pignon J.P., et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J. Clin. Oncol*. 2011. 29(13). 1715-1721. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0597.

8. Al-Batran S.E., Hofheinz R.D., Pauligk C., et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2016. 17(12). 1697-1708. doi: 10.1016/S1473-2045(16)30531-9.

9. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019. 393(10184). 1948-1957. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1.

10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Gastric cancer (version 2.2022). www.nccn.org. Accessed February 11, 2023.

11. Zhang X., Liang H., Li Z., et al. Perioperative or postoperative adjuvant oxaliplatin with S-1 versus adjuvant oxaliplatin with capecitabine in patients with locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma undergoing D2 gastrectomy (RESOLVE): an open-label, superiority and non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2021. 22(8). 1081-1092. doi: 10.1016/S1473-2045(21)00297-7.

12. Al-Batran S.-E., Lorenzen S., Thuss-Patience P.C. et al. Surgical and pathological outcome, and pathological regression, in

patients receiving perioperative atezolizumab in combination with FLOT chemotherapy versus FLOT alone for resectable esophago-gastric adenocarcinoma: Interim results from DANTE, a randomized, multicenter, phase IIb trial of the FLOT-AIO German Gastric Cancer Group and Swiss SAKK. *J. Clin. Oncol.* 2022. 40 (16 suppl.). 4003. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4003.

13. Hofheinz R.D., Hegewisch-Becker S., Kunzmann V., et al. Trastuzumab in combination with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel as perioperative treatment for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: A phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Gastric Cancer Study Group. *Int. J. Cancer.* 2021. 149(6). 1322-1331. doi: 10.1002/ijc.33696.

14. Shitara K., Rha S.Y., Wyrwicz L.S. Pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy as neoadjuvant and adjuvant therapy in locally-advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: The phase III KEYNOTE-585 study. *Ann. Oncol.* 2023. 34. Iss. S2. S1316. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.075>.

15. Janjigian Y., Al-Batran S.-E., Wainberg Z.A. Pathological complete response (pCR) to durvalumab plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) in resectable gastric and gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC): interim results of the global, phase 3 MATTERHORN study. *Ann. Oncol.* 2023. 34. Iss. S2. S1315. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.074>.

16. Hofheinz R.D., Merx K., Haag G.M., et al. FLOT Versus FLOT/Trastuzumab/Pertuzumab Perioperative Therapy of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Resectable Esophago-gastric Adenocarcinoma: A Randomized Phase II Trial of the AIO

EGA Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2022. 40(32). 3750-3761. doi: 10.1200/JCO.22.00380.

17. Wang F.H., Zhang X.T., Li Y.F., et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2021. *Cancer Commun. (Lond).* 2021. 41(8). 747-795. doi: 10.1002/cac2.12193.

18. Tokunaga M., Sato Y., Nakagawa M., et al. Perioperative chemotherapy for locally advanced gastric cancer in Japan: current and future perspectives. *Surg. Today.* 2020. 50(1). 30-37. doi: 10.1007/s00595-019-01896-5.

19. Zhai Y., Zheng Z., Deng W., et al. Interval time between neoadjuvant chemotherapy and surgery in advanced gastric cancer doesn't affect outcome: A meta analysis. *Front. Surg.* 2023. 9. 1047456. doi: 10.3389/fsurg.2022.1047456.

20. Marano L., Carbone L., Poto G.E., et al. Extended Lymphadenectomy for Gastric Cancer in the Neoadjuvant Era: Current Status, Clinical Implications and Contentious Issues. *Curr. Oncol.* 2023. 30(1). 875-896. doi: 10.3390/curroncol30010067.

21. Fong C., Johnston E., Starling N. Neoadjuvant and Adjuvant Therapy Approaches to Gastric Cancer. *Curr. Treat Options Oncol.* 2022. 23(9). 1247-1268. doi: 10.1007/s11864-022-01004-9.

22. Marcisz-Grzanka K., Winiarek M., Palucki J., et al. Safety and efficacy of the FLOT regimen in the Polish population — an analysis of the prospective trial. *Neoplasma.* 2022. 69(6). 1445-1450. doi: 10.4149/neo_2022_220720N734.

Отримано/Received 17.10.2023

Рецензовано/Revised 01.12.2023

Прийнято до друку/Accepted 11.12.2023 ■

Information about authors

Orest Hipp, surgeon of Communal non-commercial enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Oncology Regional Treatment and Diagnostic Center", Lviv, Ukraine
A.M. Hrynkiv, medical oncologist, Communal non-commercial enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Oncology Regional Treatment and Diagnostic Center", Lviv, Ukraine
Roman Yarema, MD, PhD Associate Professor Department of Oncology and Radiology, Danylo Halytsky Lviv Medical University, Lviv, Ukraine
Yaroslav Shparyk, MD, PhD Associate Professor, head of the division of the chemotherapy of the communal non-commercial enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Oncology Regional Treatment and Diagnostic Center", Lviv, Ukraine

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. O.I. Hipp, A.M. Hrynkiv, R.R. Yarema, Ya.V. Shparyk — literature search, article writing, text formatting and editing, publication design.

O.I. Hipp¹, A.M. Hrynkiv¹, R.R. Yarema², Ya.V. Shparyk¹

¹Communal Non-Commercial Enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Cancer Regional Treatment and Diagnostic Center", Lviv, Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv Medical University, Lviv, Ukraine

Neoadjuvant chemotherapy of gastric cancer (literature review)

Abstract. As early as the 1980s, the discovery of certain positive outcomes of preoperative (neoadjuvant) chemotherapy (NCT) in breast cancer (at least the possibility of reducing the tumor size) stimulated the study on the role of such treatment in other types of tumors, particularly, in gastric cancer. In this literature review, we will focus on the following questions: 1) the potential benefits and risks of neoadjuvant therapy for gastric cancer; 2) stages of

research of this problem; 3) indications for NCT in gastric cancer; 4) number of NCT cycles; 5) optimal time between NCT and surgery; 6) the role of lymphadenectomy after NCT; 7) predictive markers; 8) practical advices on the application of the FLOT scheme.

Keywords: neoadjuvant chemotherapy; FLOT; oxaliplatin; stomach cancer



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



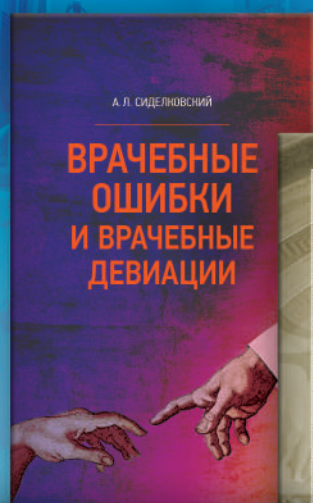
AKSIMED.UA • 044 390 00 55



АКСИМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Лицензия МОЗ Украины, серия АГ, № 599056 від 21.11.2011 р.



АКСИМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ