

В.В. Голотюк<sup>1</sup>  
М.М. Багрій<sup>1</sup>  
А.П. Бурлака<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Івано-Франківськ

<sup>2</sup>Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна

**Ключові слова:** рак прямої кишки, неоад'ювантна променева терапія, полірадіомодифікація, лікувальний патоморфоз, антиметаболіти, оксид азоту, аргініну гідрохлорид, тегафур.

## ЛІКУВАЛЬНИЙ ПАТОМОРФОЗ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ, ЗУМОВЛЕНИЙ ПРОМЕНЕВОЮ ТЕРАПІЄЮ НА ФОНІ ПОЛІРАДІОМОДИФІКАЦІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ АНТИМЕТАБОЛІТУ І ПОПЕРЕДНИКА СИНТЕЗУ ОКСИДУ АЗОТУ

**Мета дослідження:** визначити ефективність неоад'ювантної променевої терапії (ПТ) на фоні полірадіомодифікації із застосуванням пероральної форми флуороурацилу (ФУ) і попередника синтезу оксиду азоту (NO) у хворих на рак прямої кишки (РПК) на основі об'єктивних показників лікувального патоморфозу. **Об'єкт і методи:** у роботі наведено результати порівняльного аналізу якісних і кількісних патоморфологічних змін у первинних пухлинах РПК II–III стадії у 47 пацієнтів під впливом пролонгованої середньофракційної дистанційної гамма-терапії сумарною дозою 36–39 Гр, при комбінації її з пероральним прийомом тегафуру, а також після курсу ПТ на фоні полірадіомодифікації тегафуром і аргініну гідрохлоридом. Вивчали показники лікувального патоморфозу операційного матеріалу хворих у гістопрепаратах, забарвлених гематоксилином і еозином, за Масоном, за Стідменом і за допомогою PAS-реакції. **Результати:** при використанні хемо- і полірадіомодифікації в більшості зразків частка життєздатного епітеліального компонента пухлин була істотно меншою, ніж при ПТ ( $p = 0,046$ ), а додаткове введення пацієнтам попередників синтезу NO потенціювало антибластомний ефект хіміопрменевої терапії ( $p = 0,029$ ). Зокрема, через 4–5 тиж після закінчення курсу лише ПТ площа залишкової ракової паренхіми в центральних і периферичних відділах пухлин становила відповідно  $28,36 \pm 1,93$  і  $11,76 \pm 1,37\%$ , після ПТ на фоні хеморадіомодифікації тегафуром — відповідно  $22,63 \pm 2,54$  і  $8,86 \pm 0,72\%$ , а за умов використання полірадіомодифікації відсоток життєздатної ракової паренхіми вдалося знизити до  $14,76 \pm 2,61$  і  $5,12 \pm 0,68\%$  відповідно. **Висновок:** неоад'ювантна ПТ з полірадіомодифікацією із застосуванням антиметаболіту і попередника синтезу NO дозволяє частіше досягати глибоких морфоструктурних змін у тканині РПК порівняно з традиційною ПТ.

### ВСТУП

Основним компонентом неоад'ювантного лікування хворих на рак прямої кишки (РПК) є курс променевої терапії (ПТ), яку застосовують як самостійно, так і в комбінації з радіомодифікуючими агентами. Найбільш ефективними з них обгрунтовано визнано препарати флуороурацилу (ФУ), причому упродовж останніх років все частіше застосовують його пероральні форми, зокрема препарати на основі тегафуру [1]. Останні дозволяють створювати і підтримувати стабільно високу концентрацію ФУ у плазмі крові, аналогічно до пролонгованих інфузій, запобігаючи при цьому розвитку гематологічних ускладнень, пов'язаних із тривалими доведенозними введеннями.

Наразі проводиться вивчення можливості застосування додаткових засобів, які при сумісному використанні з хіміопрепаратами здатні забезпечити ефект полірадіомодифікації. Зокрема, дослідження останніх років дають теоретичне і експериментальне обгрунтування доцільності застосування попередників синтезу оксиду азоту (NO) з метою хемо- і радіосенсибілізації злякисних новоутворень, у тому числі РПК [2–4]. В умовах експерименту на моделі метаболічно-індукованої гіпоксії показано, що радіосенсибілізуюча дія NO стосовно гіпоксичних клітин, високий відсоток яких характерний для РПК, більш виражена порівняно з клітинами в стані нормоксії; при цьому NO за своєю дією симулює ефект кисню [5].

Клінічний досвід ПТ з одночасним введенням хворим препаратів-попередників синтезу NO відсутній. Ось чому нині актуальним є дослідження особливостей лікувального патоморфозу РПК після неoad'ювантного курсу ПТ на фоні полірадіомодифікації із застосуванням пероральних антиметаболітів і попередників синтезу NO як об'єктивного показника безпосередньої ефективності антибластомного лікування.

Метою дослідження було визначити ефективність неoad'ювантного курсу ПТ на фоні полірадіомодифікації із застосуванням пероральної форми ФУ і попередника NO у хворих на РПК на основі об'єктивних показників лікувального патоморфозу.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізовано результати обстежень і лікування 47 хворих на РПК, які перебували на лікуванні у відділенні пухлин шлунково-кишкового тракту Івано-Франківського клінічного обласного диспансеру, з яких у 32 діагностовано II стадію ( $T_{3-4}N_0M_0$ ) і у 15 — III стадію ( $T_{2-4}N_{1-2}M_0$ ) захворювання. У всіх пацієнтів верифіковано аденокарциному помірного ступеня диференціювання. Діагноз, стадію захворювання і наявність метастазів встановлювали відповідно до вимог доказової медицини (у ході відповідних клініко-інструментальних обстежень, морфологічно). Дослідження виконували згідно з принципами проведення біомедичних досліджень за участю людей, викладеними в Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації.

Першу групу сформували 17 пацієнтів, що отримали неoad'ювантний курс ПТ без застосування радіомодифікаторів (13 сеансів фракціями по 3 Гр до сумарної вогнищевої дози 39 Гр на ділянку пухлини) із подальшим хірургічним лікуванням через 4–6 тиж. 18 хворих 2-ї групи на фоні аналогічного курсу ПТ отримували хеморадіомодифікацію препаратом тегафур із розрахунку 800 мг/добу за 2 прийоми *per os* (зранку і ввечері; для осіб із масою тіла < 70 кг) або 1200 мг за 3 прийоми (для пацієнтів із масою тіла > 70 кг) щодня упродовж усього курсу ПТ. До складу 3-ї групи увійшли 12 хворих, які отримували ПТ на фоні полірадіомодифікації тегафуром і внутрішньовенних інфузій препарату аргініну гідрохлориду в дозі 100 мл за 1 год до сеансу ПТ. Останній містить L-аргінін, який є субстратом для індукованої синтази оксиду азоту (iNOS), попередником утворення в пухлинній тканині NO. Аргініну гідрохлорид вводили хворим на РПК із супутньою серцево-судинною патологією, ознаками гіпоксії, інтоксикації чи астенізації, що відповідало показанням до застосування препарату.

Об'єктом нашого дослідження були гістопрепарати з операційного матеріалу хворих на РПК трьох груп. Вирізали по одній тканинній пластинці з 3 зон пухлини (периферичної, проміжної та центральної), після чого з них готували парафінові блоки. Виготовляли гістологічні зрізи для кожної методики забарвлення на 3 рівнях блоку — верхньому, середньому та нижньому; аналізували по 9 зрізів на одну методику, разом — 36 зрізів у кожного оперованого хворого. Серійні парафінові зрізи товщиною 4–5 мкм забарвлювали гематоксилі-

ном і еозином, додатково використовували спеціальні методи забарвлення: за Масоном — для виявлення колагенових волокон, альціановим синім за Стідменом — для виявлення кислих глікозаміногліканів, PAS-реакцію — для виявлення глікопротеїнів. Мікроскопічне дослідження та фотозйомку виконували на мікроскопі Leica DME (Німеччина) при збільшенні  $\times 40$ ,  $\times 100$ ,  $\times 200$  та  $\times 400$ . Для морфометричного дослідження, яке проводили за допомогою програми Image Tool 3.0 for Windows, у кожному зрізі однієї пухлини вивчали по 10 полів зору мікроскопа при збільшенні  $\times 200$ . Базу даних хворих на РПК із результатами їх обстежень сформували на основі електронних таблиць Microsoft® Office Excel 2003. Варіаційно-статистичний аналіз проводили за допомогою прикладної програми Statistica v. 6.1, різницю між показниками вважали достовірною при  $p \leq 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При всіх використаних методах передопераційної терапії РПК через 4–5 тиж після закінчення лікування відзначали гістологічну девіталізацію пухлинної тканини з перебудовою гістоархітекtonіки, ступінь яких не залежав від стадії захворювання і критерію «Т» зокрема. Переважали дегенеративно-некротичні зміни з частковою чи повною резорбцією пухлинної паренхіми та заміщенням її сполучною тканиною, зростанням васкуляризації, інфільтрацією стромы переважно клітинами лімфоїдного ряду та макрофагами. Альтеративні зміни характеризувалися мозаїчністю розподілу — від часткової дезорганізації до глибокого незворотного пошкодження пухлини.

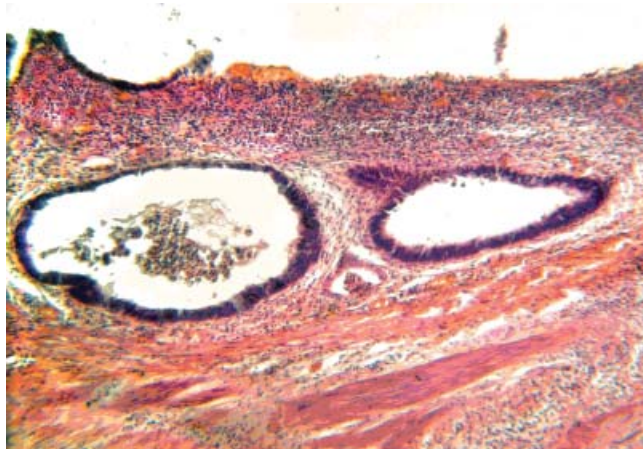
Особливістю терапевтично-індукованого патоморфозу РПК у 82% усієї сукупності пацієнтів було утворення виразкових дефектів пухлинної тканини. При цьому, якщо в 1-й групі хворих вони частіше формувалися у центральній зоні пухлини і глибина їх рідко перевищувала зовнішній шар м'язової оболонки (рис. 1), то у хворих 2-ї та 3-ї груп після хіміопроменевої терапії пошкодження пухлинної паренхіми відмічали як у верхневих, так і в глибоких зонах дослідження; при цьому переважали дистрофічні зміни дифузного характеру, а дно виразкових дефектів нерідко сягало межі з серозною оболонкою.

У дні виразкування виявляли ракові комплекси різних розмірів і ступеня дистрофічно-некротичних змін. Секреторна активність ракового епітелію у хворих усіх дослідних груп після проведеного лікування була різко знижена, лише в окремих полях зору відмічали альціан- та PAS-позитивні невеликі осередки слизу (рис. 2).

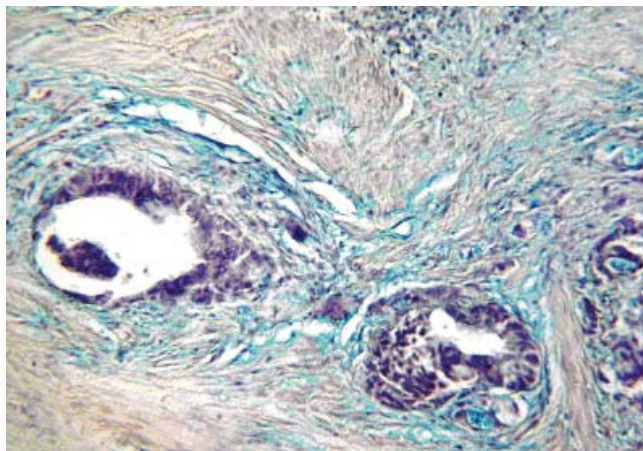
Характерною ознакою реактивної клітинної інфільтрації в 2-й і 3-й групах хворих порівняно з лише променевим лікуванням була значно вища щільність клітинних інфільтратів (лімфоцитів, макрофагів, плазмочитів, невеликої частки нейтрофільних лейкоцитів) на одиницю площі тканини на фоні великої кількості повнокровних тонкостінних судин (рис. 3).

Після ПТ на фоні полірадіомодифікації частина макрофагів у тканині пухлини були різко збільшені в розмірах та мали просвітлену зернисту цитоплазму, нагаду-





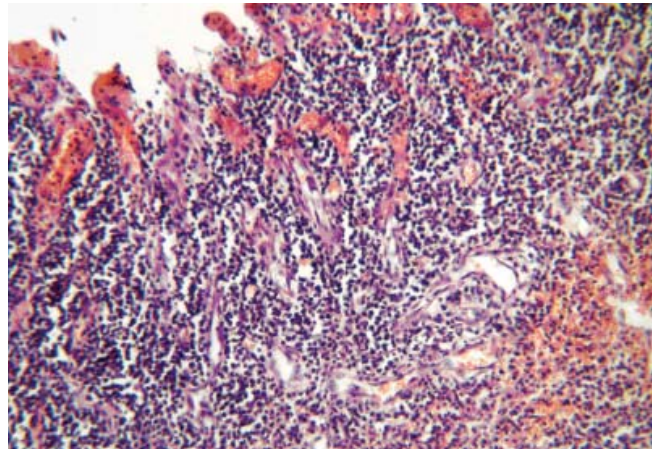
**Рис. 1.** Виразкування центральної зони пухлини у хворого 1-ї групи: тонкий шар тканинного детриту на поверхні виразки, глибше — розростання грануляційної тканини з фрагментами ракових залоз, чітко візуалізуються гладком'язові волокна. Забарвлення: гематоксиліном та еозином,  $\times 200$



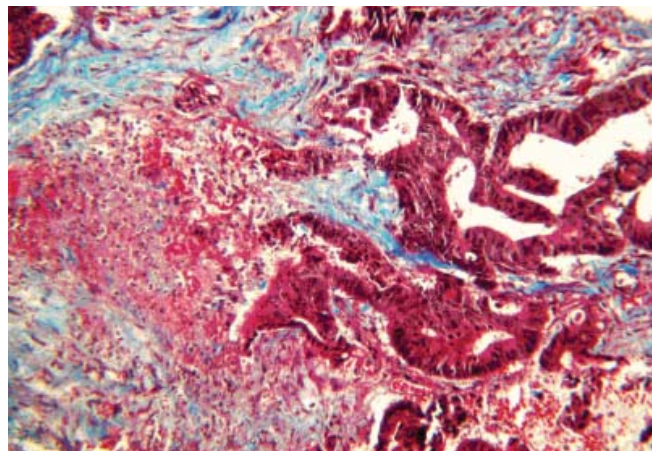
**Рис. 2.** Секреторна активність окремих ракових епітеліоцитів у хворого 1-ї групи з альціановою навколишньої сполучної тканини. Забарвлення: альціановий синій за Сідменом,  $\times 200$

ючи ксантомні клітини. У цій групі дослідження часто відмічали утворення осередкових коліквацийних некрозів ракової паренхіми невеликого діаметра з утворенням аморфного безструктурного некротичного детриту (рис. 4).

У зазначеній підслідній групі візуалізувалися також некрози за типом злищування клітин у просвіт залоз із секвестрацією некротичних вогнищ. Вираженою рисою терапевтично-індукованих змін у навколишній стромі були кількісні та якісні характеристики судин мікроциркуляторного русла (таблиця). Зокрема, відзначали збільшення кількості перерізів паретично розширених судин поряд із групами клітин дисоційованих ракових комплексів. Альтеративні зміни ракової паренхіми супроводжувалися перифокальним розростанням сполучної тканини зі збільшенням у ній несультатованих глікозаміногліканів і глікопротеїнів. Окремі комплекси й поодинокі пухлинні клітини залишалися наче «вмурованими» серед сполучнотканинних елементів. Внаслідок проведеної терапії помітним було фіброзування стромы з формуванням кільцеподібних тяжів колагенових волокон навколо комплексів пухлинних клітин. Комплекс таких змін призводить до порушення парен-



**Рис. 3.** Грануляційна тканина дна виразкового дефекту у хворого 2-ї групи: клітинний інфільтрат на фоні повнокровних судин. Забарвлення: гематоксиліном та еозином,  $\times 200$



**Рис. 4.** Осередковий коліквацийний некроз ракової паренхіми у хворого 3-ї групи. Забарвлення: за Масоном,  $\times 200$ .

хіматозно-стромальних взаємодій у пухлині з дефектом міжклітинних контактів, що сприяє розвитку десквамації епітеліоцитів у просвіт залоз та їх секвестрації, а також некрозу решти пухлинної тканини. У всіх групах хворих більш виражену реакцію сполучнотканинних елементів спостерігали в центральних відділах пухлини, причому площа склерозування була найбільшою в 3-й групі хворих, а найбільш інтенсивний розвиток грануляційної тканини відмічали в 1-й групі (див. таблицю).

Згідно з даними морфометрії, хіміопроменеве лікування дозволило досягти більш вираженого антибластомного ефекту порівняно злише ПТ, що проявлялося меншою площею ракової паренхіми у зрізах операційного пухлинного матеріалу. Застосування полірадіомодифікації впродовж курсу ПТ супроводжувалося подальшим суттєвим зменшенням середніх показників площі ракової паренхіми — до  $14,76 \pm 2,61\%$  у центральних і до  $5,12 \pm 0,68\%$  у периферичних зонах пухлини, що в обох випадках є вдвічі меншим, ніж у хворих 1-ї групи ( $p = 0,029$ ;  $p = 0,032$ ; див. таблицю). При цьому структурні порушення виявляли в паренхімі, сполучній тканині, кровоносному руслі, а індуковані пошкодження реєстрували практично в усіх ділянках пухли-

Паренхіматоно-стромальні співвідношення в осередках інвазії РПК у хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї групи

Локалізація	Група	Ракова паренхіма, % ± m	Некроз ракової паренхіми, % ± m	Грануляційна тканина, % ± m	Склероз, % ± m	Судини, % ± m	Клітинна інфільтрація	
							Частка клітин, % ± m	Площа на 1 клітину, мкм <sup>2</sup>
Центральна частина пухлини	1-ша	28,36 ± 1,93	3,84 ± 0,43	7,94 ± 0,97	31,22 ± 4,58	1,19 ± 0,00	20,89 ± 3,50	365,53 ± 45,31
	2-га	22,63 ± 2,54*	4,11 ± 0,54	6,45 ± 0,79	39,12 ± 2,47*	1,33 ± 0,23	27,08 ± 3,78	170,41 ± 22,28*
	3-тя	14,76 ± 2,61*	5,23 ± 0,58*	4,78 ± 0,56*	41,53 ± 4,26*	4,11 ± 0,57*	29,28 ± 2,67*	112,44 ± 16,58*
Периферична частина пухлини	1-ша	11,76 ± 1,17	1,79 ± 0,23	4,89 ± 0,42	34,51 ± 4,11	3,35 ± 0,46	43,92 ± 5,47	286,61 ± 35,40
	2-га	8,86 ± 0,72*	1,63 ± 0,19	5,42 ± 0,68	37,81 ± 4,72	5,33 ± 0,55*	41,24 ± 6,10	167,49 ± 18,37*
	3-тя	5,12 ± 0,68*	1,74 ± 0,24	3,99 ± 0,47	38,62 ± 5,39	9,03 ± 1,45*	41,74 ± 5,09	118,29 ± 13,52*

\*p < 0,05 порівняно з 1-ю групою.

ни та на різній її глибині. Залишкові ракові комплекси у хворих 3-ї групи були з ознаками порушення гістоархітекτονіки у вигляді дисконкомплексції неопластичної паренхіми з дисоціацією пухлинних пластів і комплексів на окремі хаотично розташовані групи клітин. Клітини були деформовані, з нечіткими межами, вакуолізованою цитоплазмою. Ядра збільшені, з грубодисперсним хроматином і розмитими межами нуклеолеми.

У глибших відділах у товщі колагенових волокон відзначали судини більшого калібру за типом дрібних вен і дрібних артерій м'язового типу з накопиченням у їх стінці PAS-позитивних речовин, особливо у базальній мембрані. Частина цих судин були повнокровними, навколо деяких — явища периваскулярного набряку. Поміж клітин відмічали накопичення як несультатованих глікозаміногліканів, так і глікопротеїнів, що не було характерним для 1-ї і 2-ї груп дослідження. Якісні та кількісні зміни основної речовини навколишньої сполучної тканини свідчать про виражену десмопластичну реакцію оточуючої строми.

Таким чином, неоад'ювантна ПТ, яку проводять на фоні полірадіомодифікації із застосуванням перорального антиметаболіту і попередника синтезу NO, дозволяє частіше досягнути глибоких морфоструктурних змін у тканині РПК, ніж традиційна ПТ. Пероральний прийом тегафуру в комплексі хіміопроменевої неоад'ювантної терапії хворих на місцево-поширений РПК є обґрунтованим, оскільки він імітує тривалі 24-годинні довенозні інфузії препаратів ФУ, проведення яких у клініці забезпечити проблематично. Особливістю тегафуру є активація його метаболітів безпосередньо в пухлинній тканині під дією ферменту тимідинфосфорилази. Аналогічний процес відбувається також за участю мітросомальних ферментів у печінці, яка є найбільш частим органом гематогенного метастазування РПК [6]. Таким чином, тегафур стає активним агентом тільки після ферментного каскаду перетворень *in vivo* і характеризується селективністю цитотоксичної дії. Це дозволяє підтримувати постійний рівень ФУ в пухлині прямої кишки, на відміну від інших тканин, що забезпечує мінімізацію загальних побічних явищ і сприяє досягненню радіомодифікуючого ефекту шляхом синхронізації клітинного циклу на найбільш радіочутливі фази [7].

Введення L-аргініну, очевидно, сприяє підвищенню синтезу (за участю iNOS активованих макрофагів M1 у зоні новоутворення) ендogenous NO, який володіє здатністю підвищувати чутливість пухлини до іо-

нізуючої радіації. Більше того, M1-макрофаги, які входять до складу перитуморозних запальних інфільтратів, здатні забезпечити радіосенсибілізацію новоутворення й опосередковано — через секрецію цитокінів і стимуляцію ними iNOS у пухлинних клітинах [5, 8]. Доведено, що максимальна кількість NO, продукцію якої в межах пухлини може забезпечити сукупна локальна функціональна активність iNOS, не є настільки великою, щоб зумовити загибель пухлинних клітин, проте є достатньою для їх сенсибілізації до цитотоксичної дії хіміопрепаратів чи іонізуючого випромінювання [8, 9]. При вивченні механізмів синергічної дії ПТ та NO на пухлину в умовах *in vivo* та *in vitro* багато дослідників отримали результати, які свідчать про важливе значення активації p53 ракових клітин внаслідок пошкодження молекул ДНК пероксинітрином [2, 3, 10]. Крім того, встановлено, що сенсибілізація до дії ПТ за рахунок NO значною мірою реалізується через механізм S-нітрозилування транскрипційних факторів NFjB, YY1 чи білків-регуляторів апоптозу, в тому числі представників родини bcl-2 [8]. У дослідженні [11] продемонстровано, що висока експресія iNOS у лінії клітин колоректального раку людини посилює променево-індукований апоптоз через каспазо-залежний механізм. За певних умов NO та його похідні, в тому числі пероксинітрил, мають здатність запускати мітохондріальний шлях апоптозу при блокуванні цитохром C-оксидази мітохондрій і окиснення тіолів мітохондріальних мембран [9, 12]. Таким чином, NO на фоні опромінення, окрім безпосередньої пошкоджувальної дії на пухлинні клітини, через активацію процесів вільнорадикального окиснення має здатність стимулювати процеси апоптозу [2, 4, 8, 12–14], що у випадку вивчення особливостей лікувального патоморфозу на світлооптичному рівні проявляється суттєвим зменшенням частки життєздатного епітеліального компонента пухлин після проведеної терапії. Ще одним ймовірним механізмом підвищення радіочутливості гіпоксичних ділянок пухлин є вплив на судинне русло — за рахунок вазодилатаційної здатності NO посилюється гемоциркуляція в новоутворенні і, відповідно, покращується оксигенація тканин [15–17].

Таким чином, показники лікувального патоморфозу після неоад'ювантної ПТ хворих на РПК із застосуванням запропонованої методики полірадіомодифікації є обнадійливими, тому подальші дослідження будуть стосуватися вивчення віддалених результатів лікування пацієнтів.



## ВИСНОВКИ

1. Через 4–5 тиж після пролонгованого курсу ПТ сумарною вогнищевою дозою 39 Гр в усіх групах хворих, незалежно від застосування радіомодифікаторів, у пухлинній тканині РПК переважають дегенеративно-некротичні зміни з частковою чи повною резорбцією пухлинної паренхіми та заміщенням її сполучною тканиною, зростанням васкуляризації, інфільтрацією стромы переважно клітинами лімфоїдного ряду та макрофагами.

2. Безпосередні результати неoad'ювантного лікування хворих на РПК, які ґрунтуються на оцінці об'єктивних показників лікувального патоморфозу новоутворення, свідчать, що неoad'ювантна ПТ з полірадіомодифікацією із застосуванням тегафуру і препарату аргініну гідрохлориду (як попередника синтезу NO) дозволяє частіше досягнути глибоких морфоструктурних змін у тканині РПК порівняно як із традиційною ПТ, так і з хіміопроменевою терапією з тегафуром.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Барсуков ЮА, Ткачев СИ, Мамедли ЗЗ и др. Фторпиридины в комплексном лечении операбельного рака прямой кишки. Онкол колопроктол 2011; 3: 45–50.
2. Mojic M, Mijatovic S, Maksimovic-Ivanic D, et al. Therapeutic potential of nitric oxide-modified drugs in colon cancer cells. Mol Pharmacol 2012; 82 (4): 700–10.
3. Singh S, Gupta AK. Mini review nitric oxide: role in tumour biology and iNOS/NO-based anticancer therapies. Cancer Chemother Pharmacol 2011; 67 (6): 1211–24.
4. Donia M, Maksimovic-Ivanic D, Mijatovic S, et al. In vitro and in vivo anticancer action of saquinavir-NO, a novel nitric oxide-derivative of the protease inhibitor saquinavir, on hormone resistant prostate cancer cells. Cell Cycle 2011; 10 (3): 492–9.
5. De Ridder M, Van Esch G, Engels B, et al. Hypoxic tumor cell radiosensitization: role of the iNOS/NO pathway. Bull Cancer 2008; 95 (3): 282–91.
6. Манзюк ЛВ, Переводчикова НИ, Горбунова ВА и др. Фторафур — первый пероральный фторпиридин в терапии метастатического колоректального рака. Совр онкол 2001; 3 (4): 32–4.
7. Семикоз НГ, Ладур АИ, Колосов ИВ. Фторафур — эффективность, проверенная временем (итоги новых исследований). Клини онкол 2011; 3 (3): 21–3.
8. Yasuda H. Solid tumor physiology and hypoxia-induced chemo/radio-resistance: Novel strategy for cancer therapy: Nitric oxide donor as a therapeutic enhancer. Nitric Oxide 2008; 19 (2): 205–16.
9. Jeannin JF, Leon L, Cortier M, et al. Nitric oxide-induced resistance or sensitization to death in tumor cells. Nitric Oxide 2008; 19: 158–63.
10. Cook T, Wang Z, Alber S. Nitric oxide and ionizing radiation synergistically promote apoptosis and growth inhibition of cancer by activating p53. Cancer Res 2004; 64: 8015–21.
11. Chung P, Cook T, Liu K, et al. Overexpression of the human inducible nitric oxide synthase gene enhances radiation-induced apoptosis in colorectal cancer cells via a caspase-dependent mechanism. Nitric Oxide 2003; 8 (2): 119–26.
12. Brown GC. Nitric oxide and mitochondria. Front Biosci 2007; 12: 1024–33.
13. Rahat MA, Hemmerlein B. Macrophage-tumor cell interactions regulate the function of nitric oxide. Front Physiol 2013; 4: art. 144.
14. Choudhari SK, Chaudhary M, Bagde S, et al. Nitric oxide and cancer: a review. World J Surg Oncol 2013; 11: 118.
15. Jordan BF, Misson PD, Demeure R, et al. Changes in tumor oxygenation/perfusion induced by the no donor, isosorbide dinitrate,

in comparison with carbogen: monitoring by EPR and MRI. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48 (2): 565–70.

16. Jordan BF, Beghein N, Aubry M, et al. Potentiation of radiation-induced regrowth delay by isosorbide dinitrate in FSaII murine tumors. Int J Cancer 2003; 103 (1): 138–41.

17. Kaneta T, Takai Y, Iwata R, et al. Influence of nitroglycerin treatment on tumor uptake of hypoxia marker. Nucl Med 2007; 48: 333.

## THERAPEUTIC PATHOMORPHOSIS OF RECTAL CANCER TUMORS UNDER THE INFLUENCE OF RADIOTHERAPY WITH POLYRADIOMODIFICATION USING ANTIMETABOLITE AND L-ARGININE PRECURSOR

V.V. Golotyuk, M.M. Bagriy, A.P. Burlaka

**Summary. Objective:** to determine the efficacy of neoadjuvant radiotherapy (RT) with polyradiomodification using peroral form of 5-fluorouracil (5-FU) and precursor of nitric oxide (NO) in patients with rectal cancer (RC) on the basis of objective therapeutic pathomorphosis indices. **Object and methods:** this article presents the comparative analysis of qualitative and quantitative pathological changes in primary tumors of 47 patients with RC stages II–III under the influence of prolonged middle-fractionated RT with total focal dose of 36–39 Gy; radiochemotherapy with the usage of tegafur intake; and combination of gamma irradiation with polyradiomodification with tegafurum and L-arginine precursor arginine hydrochloride. The indices of medical pathomorphosis were studied in tumor's histopathologic tissue specimens which were stained with hematoxylin and eosin, by Mason, by Stidmen and using PAS-reaction. **Results:** it was shown that the proportion of viable epithelial component of tumors was significantly lower in most samples after the usage of chemo- and polyradiomodification in comparison with RT alone ( $p = 0.029$ ). In particular, 4–5 weeks after completion of RT residual cancer parenchyma area in the central and peripheral regions of tumors was respectively  $28.36 \pm 1.93\%$  and  $11.76 \pm 1.17\%$ , in combination with tegafur — respectively  $22.63 \pm 2.54\%$  and  $8.86 \pm 0.72\%$ , and after RT with polyradiomodification the percentage of viable cancer parenchyma was reduced to respectively  $14.76 \pm 2.61\%$  and  $5.12 \pm 0.68\%$ . **Conclusion:** NR with polyradiomodification using peroral antimetabolite and NO precursor allows to achieve more profound morphostructural changes in CRC tissue compared with traditional RT.

**Key Words:** rectal cancer, neoadjuvant radiotherapy, polyradiomodification, therapeutic pathomorphosis, antimetabolites, nitric oxide, L-arginine, arginine hydrochloride, tegafur.

### Адреса для листування:

Голотюк В.В.  
76008, Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2  
ДВНЗ «Івано-Франківський національний  
медичний університет»  
E-mail: golotiuk@rambler.ru

Одержано: 27.11.2014