

В.В. Звірич, А.А. Бурлака, О.О. Колеснік, Ю.Й. Михайлович

Прогностичне значення біомаркера окисного пошкодження ДНК (8-гідрокси-2'-дезоксигуанозину) для визначення ефективності використання неоад'ювантної хіміопроменевої терапії у хворих на місцево-поширений рак прямої кишки

Національний інститут раку, Київ

Одержано 25.06.2019

Прийнято до друку 22.07.2019

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.39.22590

Вступ. Загалом частота місцево-поширеного раку прямої кишки (МППРК) становить 5–22% усіх випадків раку прямої кишки, що більш ніж у 30% хворих унеможлиблює виконання сфінктерозберігаючих операцій. Перспективним напрямом потенційного підвищення ефективності комбінованого лікування МППРК є модифікація режиму неоад'ювантної хіміотерапії — заміна монотерапії фторпіримідинами на поліхіміотерапію за схемою CAPOX на основі оксаліплатину. 8-гідрокси-2'-дезоксигуанозин (8-охо-dGuo) є одним з найбільш поширених продуктів окислювально-модифікованих пошкоджень ДНК і є маркером окисного процесу. За відсутності репарації наявний у ДНК 8-охо-dGuo здатний спричинити зупинку клітинного циклу та апоптоз. 8-охо-dGuo може акумулюватися як в ядерній, так і в мітохондріальній ДНК, саме тому він вважається високоінформативним маркером розвитку злоскісних новоутворень та одним з важливих критеріїв відповіді пухлини на системне лікування. *Матеріали та методи.* Хворих з діагнозом дистального МППРК з урахуванням методики неоад'ювантної хіміопроменевої терапії (НХПТ) рандомізували у співвідношенні 1:1. Основна група (n=57) отримувала променевою терапію сумарною вогнищевою дозою (СВД) 50,4 Гр, разовою вогнищевою дозою (РВД) 1,8 Гр, кількість сеансів — 28. Одночасно з проведенням ПТ хворі отримували поліхіміотерапію (ПХТ) за схемою CAPOX (2 цикли). Група порівняння (n=53) отримувала променевою терапію — СВД 50,4 Гр, РВД 1,8 Гр, кількість сеансів — 28 та монохіміотерапію препаратом капецитабіну (2 цикли). Рівень 8-охо-dGuo визначали в периферичній крові до та після НХПТ. *Результати.* Середнє значення рівня 8-охо-dGuo після проведення НХПТ було достовірно вищим за фізіологічну норму, яка становить у середньому $0,23 \pm 0,04$ нмоль/мл · хв. Отримані дані також засвідчили відсутність достовірної різниці між досліджуваними групами за рівнем окисного пошкодження ДНК (основна — $3,07 \pm 0,08$ нмоль/мл · хв, порівняння — $2,94 \pm 0,06$ нмоль/мл · хв). Однак середній рівень 8-охо-dGuo в крові хворих після завершення НХПТ становив $1,96 \pm 0,04$ нмоль/мл · хв та $2,72 \pm 0,04$ нмоль/мл · хв відповідно для основної та групи порівняння ($p < 0,001$). Проведений статистичний аналіз встановив, що дослідження рівня 8-охо-dGuo, а саме його зниження, при застосуванні НХПТ на основі схеми CAPOX може бути незалежним чинником визначення ефективності застосування хіміопроменевої терапії у комбінованому лікуванні хворих на МППРК ($R^2 = 0,465$; 95% ДІ $0,004 - 0,016$, $p < 0,0001$). *Висновки.* Оцінка рівнів 8-охо-dGuo у нейтрофілах периферичної крові хворих МППРК може бути використана як маркер прогнозу ефективності використання НХПТ у хворих на МППРК.

Ключові слова: місцево-поширений рак прямої кишки; 8-гідрокси-2'-дезоксигуанозин; неоад'ювантна хіміопроменева терапія.

1

ВСТУП

Рак прямої кишки (РПК) є соціальним тягарем як у багатьох державах світу, так і в Україні, оскільки посідає перше місце в структурі онкологічної захворюваності та смертності дорослого населення. Із 64,3% вперше виявлених хворих, у яких діагностували I–II стадію захворювання, не прожили року з моменту встановлення діагнозу майже третина з них — 29,3%. 45% з них потребують комбінованого лікування [1]. За такої частоти виявлення РПК результати лікування все ще залишаються незадовільними [2].

Місцево-поширений рак прямої кишки (МППРК) становить 5–22% серед інших форм РПК. У більш ніж 30% хворих на МППРК складність локального процесу унеможлиблює виконання сфінктерозберігаючого хірургічного втручання. Дотепер лікувальна тактика МППРК, на відміну від такої при локалізованих формах, не є стандартизованою та, як наслідок, відсутні чітко регламентовані міжнародні настанови щодо комплексного лікування [3].

Першу спробу вирішення цієї проблеми було здійснено міжнародною онкологічною спільнотою у 2013 р. у вигляді Консенсусу, важливим рішенням якого, підтриманим 100% експертів, було твердження про необхідність проведення неоад'ювантної хіміопроменевої терапії (НХПТ), оскільки це достовірно поліпшує віддалені результати лікування, а в багатьох випадках

дає можливість досягти «зниження стадії» — переходу місцево-поширеної форми в локалізовану [4, 5].

На сьогодні перспективним напрямом, з погляду патоморфологічної відповіді пухлини прямої кишки на НХПТ, є пошук предикторів, на підставі яких можна було б спрогнозувати ефективність застосованої НХПТ.

Одним з таких предикторів прогнозу є 8-гідрокси-2'-дезоксигуанозин (8-охо-dGuo). Відомо, що в клітинах живих організмів у результаті процесів метаболізму постійно утворюються активні форми кисню (АФК) й азоту (АФА), у низьких концентраціях вони виконують фізіологічні, у тому числі сигнально-регуляторні функції. Під дією факторів навколишнього середовища (іонізуюче й неіонізуюче випромінювання, токсини, ксенобіотики та ін.) АФК/АФА можуть утворюватися в кількостях, що перевищують захисні можливості антиоксидантних і репараційних систем організму (окислювальний стрес), що призводить до пошкодження біомолекул. Відкрито більше 30 продуктів окисної модифікації азотистих основ нуклеїнових кислот, серед яких найбільш поширеним і краще за інші вивченим є 8-охо-dGuo. Утворення 8-охо-dGuo (і продуктів його модифікації) є найбільш поширеним видом окисно-модифікованих пошкоджень у ДНК. Він вважається одним з основних біомаркерів окисного стресу [6–8]. Наявний у ДНК 8-охо-dGuo, за відсутності репарації, здатний спричинювати зупинку клітинного циклу та апоптоз [9]. Більшість досліджень

вказують на роль окислювального стресу в патогенезі раку товстої кишки. У повідомленнях Chang et al. є свідчення того, що вміст 8-охо-dGuo у сироватці крові може бути чутливим біомаркером при колоректальній аденокарциномі [10].

Супероксидні радикали (СР), окислюючи ДНК, створюють цілий ряд окиснених основ та нуклеотидів у ДНК. Подібні пошкодження стають причиною мутацій та ініціації процесів канцерогенезу у здорових людей чи прогресування захворювання при раку товстої кишки. 8-охо-dGuo є найбільш часто реестрованою формою окиснених основ у ДНК чи в ядерному пулі та несе небезпеку у зв'язку з властивістю утворювати пари з аденином та/чи цитозином у молекулі ДНК [11]. 8-охо-dGuo здатний акумулюватися як в ядерній, так і в мітохондріальній ДНК, саме тому останній вважається високоінформативним предиктором розвитку злоякісних новоутворень та одним з важливих маркерів відповіді пухлини на системне лікування [12]. Нашою метою було дослідження рівнів молекулярного 8-охо-dGuo у ДНК нейтрофілів крові та визначення можливості його використання у прогнозуванні патоморфологічної відповіді пухлини на НХПТ у хворих на МПРПК.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У клініці Національного інституту раку проведено проспективне рандомізоване одноцентрове дослідження [13]. Хворих з діагнозом МПРПК з урахуванням методики НХПТ рандомізували у співвідношенні 1:1. Основна група (n=57) отримувала променеву терапію (ПТ): сумарна вогнищева доза (СВД) — 50,4 Гр, разова вогнищева доза (РВД) — 1,8 Гр, кількість сеансів — 28. Одночасно з проведенням ПТ, хворі отримували поліхіміотерапію (ПХТ) за схемою CAPOX (2 цикли). Пацієнти з групи порівняння (n=53) отримували ПТ: СВД — 50,4 Гр, РВД — 1,8 Гр, кількість сеансів — 28 та монохіміотерапію (МХТ) препаратом капецитабіну (2 цикли). Рівень 8-охо-dGuo визначали в периферичній крові до та після НХПТ.

Аналіз рівнів та швидкості накопичення маркерів окисних пошкоджень гуаніну ДНК — 8-охо-dGuo у ДНК нейтрофілів гранулоцитів крові хворих на МПРПК здійснювали за 1 добу до початку НХПТ та за 1 добу до виконання хірургічного втручання [13]. Для цього з ліктьової вени у центрифужну пробірку з 1 мл трилону Б набирали 5 мл крові. Із крові виділяли нейтрофіли відповідно до методики, описаної в роботі Н.Т. Lee [14].

Оцінку і лікування проводили через 8 тиж після завершення НХПТ за даними МРТ (шкали RECIST, mTRG). Після виконання хірургічного втручання здійснювали оцінку лікувального патоморфозу за критеріями Коледжу американських патоморфологів (College of American Pathologists — CAP), 2013, із додатковим визначенням співвідношення сполучної та пухлинної тканини патогістологічним методом (забарвлення за Masson's Trichrome).

Методи статистичної обробки. Отримані результати опрацьовувалися за допомогою статистичної програми Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20.0 (IBM, Армонк,

штат Нью-Йорк, США). Т-тест було застосовано для оцінки різниці концентрацій у крові 8-охо-dGuo між групами хворих на МПРПК. Концентрації в 8-охо-dGuo порівнювали з допомогою Oneway ANOVA. Статистичні тести були двосторонніми, при $p < 0,05$, вважалися статистично значимими.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основною причиною розвитку РПК прийнято вважати мутаційний процес в генах, що контролюють клітинний цикл (проліферацію, диференціацію, адгезію та апоптоз) [15]. Окисне пошкодження ядерної та мітохондріальної ДНК, гіперметилування промоторів генів є основними подіями на всіх етапах канцерогенезу, а тривалий вплив на слизову оболонку кишки СР ініціює хронічний запальний процес і дисплазію. До пошкоджень, спричинених СР, відносять окисно-індуковані мутації в генно й нестабільність його функціонування і, як наслідок, втрату контролю над проліферацією клітин [16]. Необхідно зазначити, що визначення рівнів 8-охо-dGuo у ДНК нейтрофілів крові може дати можливість неінвазивно оцінити ступінь окиснення ДНК та редокс-стан організму [17].

Окисне пошкодження ДНК також є наслідком нерегульованого зростання рівнів СР та їх дії на клітини людини. Найбільш часто продуктом такого патологічного впливу СР на молекулу ДНК є утворення 8-охо-dGuo, рівні якого починають перевищувати норму ще на ранніх стадіях захворювання, і саме тому 8-охо-dGuo вважається високоінформативним маркером розвитку злоякісних новоутворень та їх прогресування [18].

Для з'ясування ступеня регресу пухлини, як результат застосування НХПТ, проведено аналіз результатів магнітно-резонансної томографії (МРТ) до та після хіміопроменевого лікування за класифікацією mTRG та за критеріями RECIST 1.1 (рис. 1).

Привертає увагу те, що в обох групах відбулася суттєва відповідь на НХПТ, у групі порівняння вона становила 47,2%, в основній групі — 59,7% за шкалою mTRG і 49,1 та 64,9% за критеріями RECIST 1.1 відповідно. Однак різниця виявилася недостовірною ($p = 0,190$).

З метою пошуку прогностичних маркерів відповіді пухлини на НХПТ нами було проаналізовано рівні 8-охо-dGuo у ДНК нейтрофілів гранулоцитів крові в досліджуваних групах хворих на МПРПК до початку проведення НХПТ та за 1 добу перед виконанням хірургічного лікування. Фізіологічний рівень 8-охо-dGuo становить $0,23 \pm 0,04$ нмоль/мл×хв [19]. За результатами одержаних даних, рівень 8-охо-dGuo до операції в усіх хворих обох груп був достовірно вищим за фізіологічний і становив в основній групі $3,07 \pm 0,08$ нмоль/мл×хв, у групі порівняння — $2,94 \pm 0,06$ нмоль/мл×хв, однак достовірної різниці між досліджуваними групами за оцінкою рівнів окисного пошкодження ДНК виявлено не було ($p > 0,05$) (рис. 2).

Після завершення НХПТ середній рівень 8-охо-dGuo у крові хворих на МПРПК почав знижуватися і становив в основній групі $1,96 \pm 0,04$ нмоль/мл×хв, у групі порівняння — $2,72 \pm 0,04$ нмоль/мл×хв ($p < 0,001$).

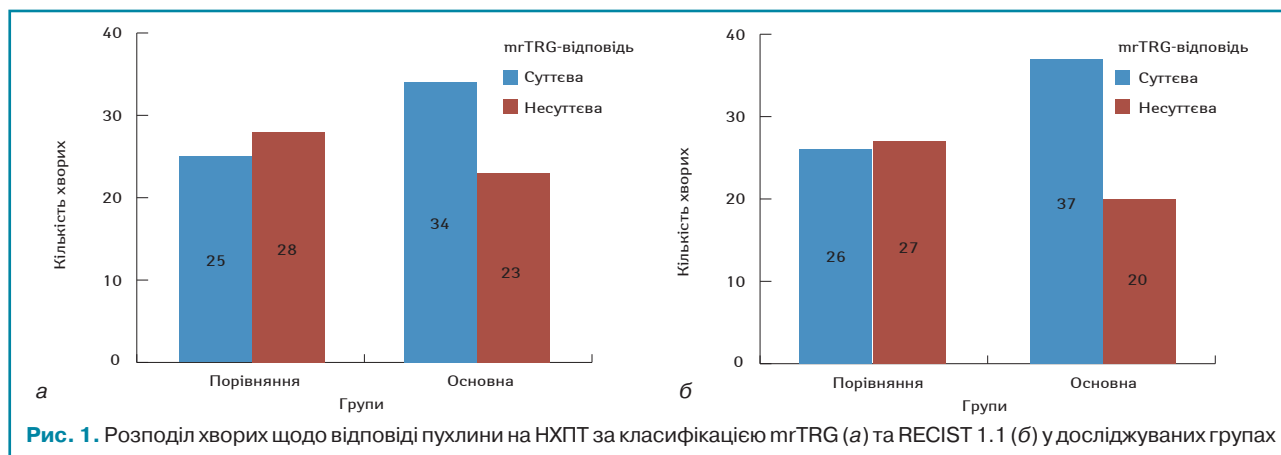


Рис. 1. Розподіл хворих щодо відповіді пухлини на НХПТ за класифікацією mTRG (а) та RECIST 1.1 (б) у досліджуваних групах

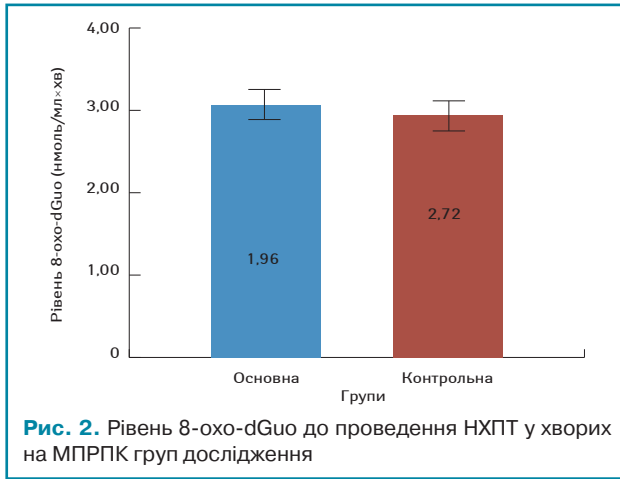


Рис. 2. Рівень 8-охо-dGuo до проведення НХПТ у хворих на МПРПК груп дослідження

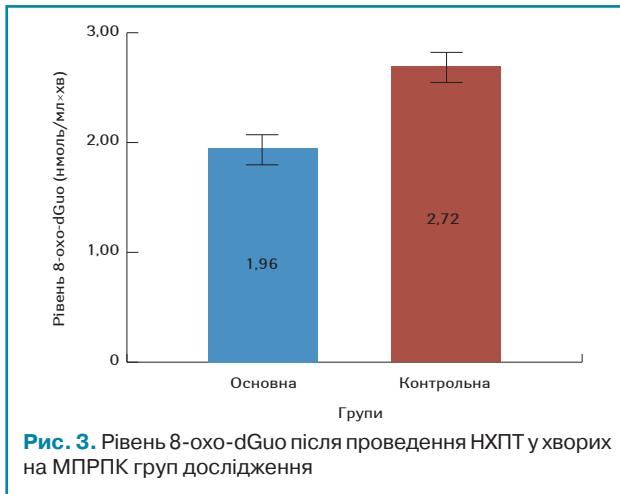


Рис. 3. Рівень 8-охо-dGuo після проведення НХПТ у хворих на МПРПК груп дослідження

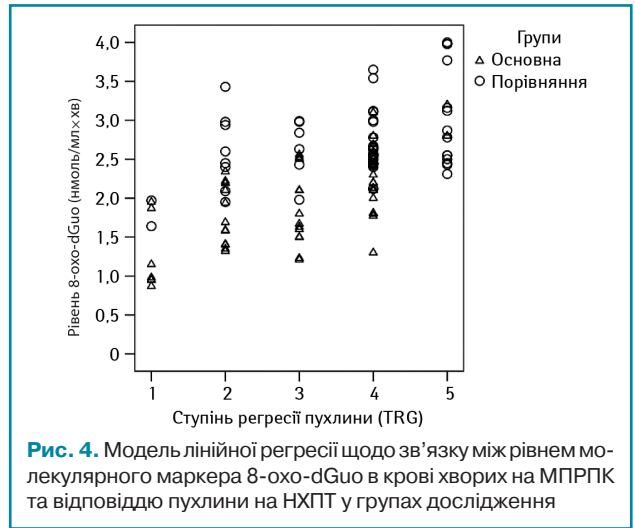


Рис. 4. Модель лінійної регресії щодо зв'язку між рівнем молекулярного маркера 8-охо-dGuo в крові хворих на МПРПК та відповіддю пухлини на НХПТ у групах дослідження

індукують значні рівні точкових мутацій. Протипухлинні хіміотерапевтичні препарати на основі платини також індукують об'ємні пошкодження ДНК за рахунок прямого і опосередкованого впливів, ініціюючи генерування СР у мітохондріях клітин пухлин і тому є ефективними при лікуванні широкого спектру злоякісних новоутворень, у тому числі й колоректального раку. Індукція окисних пошкоджень ДНК за допомогою променевої терапії також є ефективним методом індукування клітинної смерті, оскільки вони вважаються найбільш токсичною формою пошкодження ДНК. Застосування НХПТ призводить до зростання швидкості генерування СР клітинними та позаклітинними джерелами, які можуть безпосередньо індукувати широкий спектр пошкоджень ДНК, включаючи окиснення основ, фрагментацію і розриви ланцюгів ДНК клітин аденокарциноми МПРПК, що і було продемонстровано власними результатами.

ВИСНОВКИ

Результати нашого дослідження дають можливість вважати, що індукція окисних пошкоджень ДНК за допомогою НХПТ з використанням оксаліплатину є ефективним методом ініціації клітинної смерті пухлин. Тому оцінка рівнів 8-охо-dGuo у нейтрофільних гранулоцитах крові може бути використана в якості маркера прогнозу ефективності НХПТ у хворих на МПРПК.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Melnitchouk, N., Shabat, G., Lu, P., Lyu, H., Scully, R., Leung, K., ... Bleday, R. (2018). Colorectal cancer in Ukraine: regional disparities and national trends in incidence, management, and mortality. *Journal of global oncology*, 4, 1–8. doi: 10.1200/JGO.18.00145.
- Dayal, S., Battersby, N., & Cecil, T. (2017). Evolution of surgical treatment for rectal cancer: a review. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 21(7), 1166–1173. doi: 10.1007/s11605-017-3427-9.
- Rullier, E., Denost, Q., Vendrely, V., Rullier, A., & Laurent, C. (2013). Low rectal cancer: classification and standardization of surgery. *Diseases of the Colon & Rectum*, 56(5), 560–567. doi: 10.1097/DCR.0b013e31827c4a8c.
- Xynos, E., Tekkis, P., Gouvas, N., Vini, L., Chrysou, E., Tzardi, M., ... Souglakos, J. (2016). Clinical practice guidelines for the surgical treatment of rectal cancer: a consensus statement of the Hellenic Society of Medical Oncologists (HeSMO). *Annals of Gastroenterology*, 29(2), 103–126. doi: 10.20524/aog.2016.0003.
- Diaz Beveridge, R., Akhoundova, D., Bruixola, G., & Aparicio, J. (2017). Controversies in the multimodality management of locally advanced rectal cancer. *Medical Oncology*, 34(6), 102. doi: 10.1007/s12032-017-0964-8.
- Smith, J. J., & Garcia-Aguilar, J. (2015). Advances and challenges in treatment of locally advanced rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 33(16), 1797–1808. doi: 10.1200/JCO.2014.60.1054.
- Tahara, Y. K., Auld, D., Ji, D., Beharry, A. A., Kietrys, A. M., Wilson, D. L., ... Kool, E. T. (2018). Potent and Selective Inhibitors of 8-Oxoguanine DNA Glycosylase. *Journal of the American Chemical Society*, 140(6), 2105–2114. doi: 10.1021/jacs.7b09316.
- Martinez-Balibrea, E., Martinez-Cardús, A., Ginés, A., Ruiz de Porras, V., Moutinho, C., Layos, L., ... Abad, A. (2015). Tumor-Related Molecular mechanisms of oxaliplatin resistance. *Molecular Cancer Therapeutics*, 14(8), 1767–1776. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0636.
- Звірич, В. В., Бурлака, А. А., & Колеснік, О. О. (2018). Аналіз безпосередніх результатів застосування режиму XELOX при передопераційному хіміопроменевому лікуванні пацієнтів з місцево-поширеним раком прямої кишки. *Онкологія*, 20(2), 114–117.
- Lee, H. T., Lin, C. S., Lee, C. S., Tsai, C. Y., & Wei, Y. H. (2014). Increased 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in plasma and decreased mRNA expression of human 8-oxoguanine DNA glycosylase 1, anti-oxidant enzymes, mitochondrial biogenesis-related proteins and glycolytic enzymes in leucocytes in patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical & Experimental Immunology*, 176(1), 66–77. doi: 10.1111/cei.12256.

За вищенаведеними результатами дослідження встановлено, що оцінка рівнів 8-охо-dGuo у крові хворих на МПРПК, залежно від застосованих схем хіміотерапії, саме оксаліплатинвісна хіміотерапія сприяє статистично достовірному зниженню рівня досліджуваного маркера (R2=0,465; 95% ДІ 0,004–0,016, p<0,0001). Виявлено позитивний корелятивний зв'язок між показниками 8-охо-dGuo та рівнями швидкості генерування супероксидних радикал-аніонів нейтрофільними гранулоцитами крові у хворих на МПРПК, що вказує на окисно-ініційовану природу виникнення цих пошкоджень (таблиця).

Методом лінійної регресії встановлено стійкий взаємозв'язок між рівнем 8-охо-dGuo в крові хворих на МПРПК та відповіддю пухлини на проведене лікування (шкала mTRG) в основній групі (рис. 4).

Таким чином, рівень досліджуваного маркера 8-охо-dGuo може бути незалежним предиктором ефективності застосування НХПТ у хворих на МПРПК.

Отже, хіміотерапевтичні засоби, механізм дії яких передбачає пошкодження ДНК злоякісних клітин, сьогодні залишаються основними інструментами в численних схемах терапії раку. Протипухлинні препарати, що пошкоджують ДНК, розділяють на групи за механізмом дії та типом індукованого пошкодження. Алкілюючі агенти безпосередньо модифікують ДНК і часто

Таблиця. Результати аналізу досліджуваного маркера 8-охо-dGuo у хворих на МПРПК до та після НХПТ (основна група)*

Модель	Коефіцієнти		Т	Значущість	Кореляції нульового порядку
	Нестандартні	Стандартні			
Константа	1,067	0,453	2,355	0,026	
До	-0,195	0,125	-1,557	0,131	-0,250
Після	0,465	0,107	0,621	4,337	0,631

*Лінійна логістична регресія.

11. Kasai, H. (1997). Analysis of a form of oxidative DNA damage, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, as a marker of cellular oxidative stress during carcinogenesis. *Mutation Research*, 387, 147–163. doi: 10.1016/s1383-5742(97)00035-5.
12. Evans, M. D., Mistry, V., Singh, R., Gackowski, D., Rozalski, R., Siomek-Gorecka, A., ... Cooke, M. S. (2016). Nucleotide excision repair of oxidised genomic DNA is not a source of urinary 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine. *Free Radical Biology and Medicine*, 99, 385–391. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.08.018.
13. Hyun, J. W., Jung, Y. C., Kim, H. S., Choi, E. Y., Kim, J. E., Yoon, B. H., ... Chung, M. H. (2003). 8-Hydroxydeoxyguanosine causes death of human leukemia cells deficient in 8-oxoguanine glycosylase 1 activity by inducing apoptosis. *Molecular Cancer Research*, 1(4), 290–299. Retrieved from <http://mcr.aacrjournals.org/content/1/4/290.long/>.
14. Hu, C. W., Cooke, M. S., Tsai, Y. H., & Chao, M. R. (2015). 8-Oxo-7,8-dihydroguanine and 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine concentrations in various human body fluids: implications for their measurement and interpretation. *Archives of Toxicology*, 89(2), 201–210. doi: 10.1007/s00204-014-1255-1.
15. Kwiatkowski, P., Wierzbicki, P., Kmieć, A., & Godlewski, J. (2012). DNA microarray-based gene expression profiling in diagnosis, assessing prognosis and predicting response to therapy in colorectal cancer. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 66, 330–338. Retrieved from <http://www.phmd.pl/api/files/view/28883.pdf>.
16. Moloney, J. N., & Cotter, T. G. (2018). ROS signalling in the biology of cancer. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 80, 50–64. doi: 10.1016/j.semcdb.2017.05.023.
17. Nakabeppu, Y. (2014). Cellular levels of 8-oxoguanine in either DNA or the nucleotide pool play pivotal roles in carcinogenesis and survival of cancer cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(7), 12543–12557. doi: 10.3390/ijms150712543.
18. Viel, A., Bruselles, A., Meccia, E., Fornasari, M., Quaia, M., Canzonieri, V., ... Bignami, M. (2017). A Specific Mutational Signature Associated with DNA 8-Oxoguanine Persistence in MUTYH-defective Colorectal Cancer. *EBioMedicine*, 20, 39–49. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.04.022.
19. Sliwiska, A., Kwiatkowski, D., Czarny, P., Toma, M., Wigner, P., Drzewoski, J., ... Sliwiski, T. (2016). The levels of 7,8-dihydrodeoxyguanosine (8-oxoG) and 8-oxoguanine DNA glycosylase 1 (OGG1) — A potential diagnostic biomarkers of Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 368, 155–159. doi: 10.1016/j.jns.2016.07.008.

Прогностическое значение биомаркера окислительного повреждения ДНК (8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина) для определения эффективности использования неадьювантной химиолучевой терапии у больных местно-распространенным раком прямой кишки

В.В. Звирич, А.А. Бурлака, А.А. Колесник, Ю.И. Михайлович
Национальный институт рака, Киев

Резюме. Введение. В общем частота местно-распространенного рака прямой кишки (МРРПК) составляет 5–22% всех случаев рака прямой кишки, что более чем у 30% больных делает невозможным выполнение сфинктеросохраняющих операций. Перспективным направлением потенциального повышения эффективности комбинированного лечения МРРПК является модификация режима неадьювантной химиотерапии — замена монотерапии фторпиримидинами на полихимиотерапию CAPOX на основе оксалиплатина, 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-oxo-dGuo) является одним из наиболее распространенных продуктов окислительно-модифицированных повреждений в ДНК, а также является маркером окислительного процесса. Находящийся в ДНК 8-oxo-dGuo, в отсутствие репарации, способен вызвать остановку клеточного цикла и апоптоз. 8-oxo-dGuo способен аккумулироваться как в ядерной, так и в митохондриальной ДНК, поэтому он считается высокоинформативным маркером развития злокачественных новообразований и одним из важных маркеров ответа опухоли на системное лечение. **Материалы и методы.** Больных с диагнозом МРРПК с учетом методики неадьювантной химиолучевой терапии (НХЛТ) рандомизировали в соотношении 1:1. Основная группа (n=57) получала лучевую терапию суммарной очаговой дозой (СОД) 50,4 Гр, разовой очаговой дозой (РОД) — 1,8 Гр, количество сеансов — 28. Одновременно с проведением лучевой терапии больные получали полихимиотерапию по схеме CAPOX (2 цикла). Участники контрольной группы сравнения (n=53) получали лучевую терапию: СОД — 50,4 Гр, РОД — 1,8 Гр. Количество сеансов — 28 и монохимиотерапию препаратом капецитабина (2 цикла). Уровень 8-oxo-dGuo определяли в периферической крови до и после НХЛТ. **Результаты.** Среднее значение уровня 8-oxo-dGuo после проведения НХЛТ было достоверно выше физиологической нормы, что составляет в среднем 0,23±0,04 нмоль/мл·мин. Полученные данные также показали отсутствие достоверной разницы между исследуемыми группами по уровню окислительного повреждения ДНК (основная — 3,07±0,08 нмоль/мл·мин, сравнения — 2,94±0,06 нмоль/мл·мин). Однако средний уровень 8-oxo-dGuo в крови больных после завершения НХЛТ составил 1,96±0,04 нмоль/мл·мин и 2,72±0,04 нмоль/мл·мин соответственно для основной и группы сравнения (p<0,001). Проведен-

ный статистический анализ установил, что исследование уровня 8-oxo-dGuo, а именно его снижение, при применении НХЛТ на основании схемы CAPOX может быть независимым фактором определения эффективности применения химиолучевой терапии в комбинированном лечении больных МРРПК (R2=0,465; 95% ДИ 0,004–0,016, p<0,0001). **Выводы.** Оценка уровней 8-oxo-dGuo в нейтрофилах периферической крови больных МРРПК может быть использована в качестве маркера прогноза эффективности использования НХЛТ у больных МРРПК.

Ключевые слова: местно-распространенный рак прямой кишки; 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин; неадьювантная химиолучевая терапия.

Predictive value of oxidative DNA damage biomarker (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine) for the response to neoadjuvant chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancer

V.V. Zvirych, A.A. Burlaka, O.O. Kolesnik, Yu.I. Michailovich
National Cancer Institute, Kyiv

Summary. Introduction. Overall, locally advanced rectal cancer (LARC) accounts for 5–22% of all rectal cancers, with sphincter-preserving surgery unachievable in more than 30% of the patients. A promising direction for potential improvement in efficacy of the combined LARC treatment is modification the regimen's neoadjuvant chemotherapy (NCT), namely the fluoropyrimidine monotherapy replacement on polychemotherapy including capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) regimen. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-oxo-dGuo) is one of the most abundant by-products of oxidatively damaged DNA and the marker for oxidative stress. In repair absence being present in the DNA, 8-oxo-dGuo is capable of causing cell-cycle arrest and apoptosis. 8-oxo-dGuo can accumulate both in nuclear and in mitochondrial DNA, for this very reason it is considered a highly informative marker for the occurrence of malignancies and one of the important markers of tumour response to systemic treatment. **Material and methods.** Taking into account a neoadjuvant chemoradiation therapy (nCRT) protocol, patients diagnosed with distal LARC were randomized in 1:1 ratio. Patients in the main group (n=57) received radiotherapy (RT) with total radiation dose of 50.4 Gy in 28 sessions (1.8 Gy per session). Simultaneously with RT, our patients were undergoing polychemotherapy (PCT) which included CAPOX regimen (2 cycles). Patients in the comparison group (n=53) were stratified by the total radiation dose of 50.4 Gy (1.8 Gy/daily) inside 28 sessions in combination with concurrent capecitabine-based monotherapy (MCT) (2 cycles). Levels of 8-oxo-dGuo were determined in peripheral blood before and after nCRT. **Results.** The mean value of 8-oxo-dGuo after nCRT significantly exceeded the physiological range, which is an average of 0.23±0.04 nmol/ml·min. The obtained data also showed that there was no significant difference in the level of oxidative DNA damage between the studied groups (3.07±0.08 nmol/ml·min in the main group vs 2.94±0.06 nmol/ml·min in the comparison group). However, the mean blood values of 8-oxo-dGuo in the main and comparison groups after the nCRT completion were 1.96±0.04 nmol/ml·min and 2.72±0.04 nmol/ml·min, respectively (p<0.001). Statistical analysis for determine levels' reducing 8-oxo-dGuo, in case used of CAPOX-based PCT regimen may be an independent marker in determining the chemo-radiation therapy effectiveness in combined treatment LARC patients (R2=0.465; 95% CI 0.004–0.016, p<0.0001). **Conclusions.** Our study suggests that assessment of 8-oxo-dGuo levels in neutrophils of peripheral blood patients with LARC can be used as a marker for predicting the pathologic response on nCRT.

Key words: locally advanced rectal cancer; 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine; neoadjuvant chemoradiotherapy.

Адреса для листування:
Звирич Віталій Васильович
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
E-mail: zvirvit@ukr.net

Correspondence:
Zvirych Vitaliy
33/43 Lomonosova Str., Kyiv 03022
National Cancer Institute
E-mail: zvirvit@ukr.net