

Д.С. Осинський¹
Л.М. Бубновська²
А.В. Ковельська²
С.П. Меренцев¹

¹Київський міський клінічний
онкологічний центр

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

Ключові слова: рак шлунка,
гіпоксія, ЯМР-спектроскопія,
хіміотерапія.

ЗВ'ЯЗОК МІЖ РІВНЕМ ГІПОКСІЇ ТКАНИНИ РАКУ ШЛУНКА ТА РЕЗУЛЬТАТАМИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ

Мета: проаналізувати зв'язок між рівнем гіпоксії тканини раку шлунка (РШ) та результатами лікування хворих. **Методи:** у дослідження включено 150 хворих на первинний РШ, яким проведено лише оперативне лікування або застосовано, крім того, неоад'ювантну чи ад'ювантну хіміотерапію (ХТ) відповідно до стандартів. Рівень гіпоксії визначали методом ³¹Р ядерної магнітно-резонансної спектроскопії перхлорних екстрактів пухлини, отриманої відразу після видалення, оцінюючи метаболічне співвідношення РМЕ/Рі. **Результати:** встановлено, що гіпоксія первинної пухлини (РМЕ/Рі < 1,4) негативно впливає на ефективність як самої лише операції, так і неоад'ювантної чи ад'ювантної ХТ. Визначено, що негативний вплив регіонарних метастазів (N1) на перебіг захворювання підсилюється гіпоксією пухлини. У хворих з категорією N0 за умов гіпоксії пухлини ризик несприятливого перебігу захворювання також зростає. **Висновки:** підтверджено негативний вплив гіпоксії пухлини на відповідь останньої на цитостатичну ХТ; отримано докази доцільності визначення рівня гіпоксії РШ в операційному матеріалі для вибору методу лікування.

ВСТУП

Проблема ефективного лікування хворих зі злоякісними пухлинами шлунково-кишкового тракту, зокрема раком шлунка (РШ), все ще потребує радикального вирішення. Незважаючи на використання у комплексному лікуванні таких хворих нових хірургічних технологій, засобів таргетної терапії та сучасних методів променевої терапії, результати лікування не покращуються [1, 2]. Одним із перспективних напрямів досліджень, спрямованих на підвищення ефективності протипухлинної терапії, є визначення молекулярного профілю пухлини у кожного окремого хворого з метою індивідуалізації лікування [3, 4]. Серед біологічних характеристик злоякісного новоутворення особливе місце посідає гіпоксія, тобто низький рівень оксигенації тканини, спричинений незадовільним, з погляду анатомії та фізіології, судинним руслом пухлини [5, 6]. Гіпоксія розглядається як ключовий фактор у патогенезі пухлини та як один із головних чинників злоякісного прогресування. Існують експериментальні та клінічні докази того, що гіпоксія солідних пухлин стимулює їх ріст і метастатичний потенціал і знижує чутливість до іонізуючої радіації та певних хіміотерапевтичних препаратів [7–10]. У багатьох дослідженнях продемонстровано, що низький парціальний тиск кисню (pO₂), тобто високий рівень гіпоксії, та підвищення рівня експресії гіпоксія-асоційованих білків у пухлині вказують на несприятливий перебіг захворювання [11, 12]. Результати клінічних спостережень дозволили запропонувати використання даних щодо рівня гіпоксії та наявності експресії гіпоксія-асоційованих білків як прогностичних маркерів [7, 11, 13–15].

Ядерна магнітно-резонансна (ЯМР) спектроскопія набула поширення як зручний та інформативний метод дослідження *in vitro* та *in vivo*, що в поєднанні з ЯМР-зображенням застосовується в біології та медицині й дає можливість неінвазивно визначити місце знаходження та об'єм пухлини, здійснити моніторинг динаміки цілої низки важливих метаболітів і при їх зміні оцінити ефективність запровадженої терапії та коригувати лікування [16–18]. За допомогою метаболічних показників, отриманих методом ЯМР-спектроскопії, можна оцінити біоенергетичний статус пухлинної тканини, а оскільки метаболічний обмін у тканині адаптується до рівня її оксигенації, то зміни цих показників свідчать про рівень гіпоксії [19, 20]. У клінічній практиці фахівці мають справу з розвиненими пухлинами, в яких рівні РСг (фосфокреатин) та/або β -NTP (аденозинтрифосфат) часто знижуються до невимірюваних величин. За таких умов для оцінки біоенергетичного статусу і рівня гіпоксії тканини інформативним є співвідношення РМЕ/Рі (фосфомоноєфіри/фосфор неорганічний): визначена достовірна кореляція між величиною pO₂ та цим співвідношенням [20].

Результати наших попередніх досліджень [13] та порівняння їх з іншими показниками та методами оцінки рівня гіпоксії [19, 20] дозволили нам застосувати метаболічне співвідношення РМЕ/Рі для визначення рівня гіпоксії у тканині РШ. Визначено, що медіана значення РМЕ/Рі для тканини РШ становить 1,4 (розкид 0,8–5,32). Якщо РМЕ/Рі < 1,4, то пухлини характеризуються як гіпоксичні, тоді як при РМЕ/Рі > 1,4 пухлини є помірно оксигенованими.

Враховуючи вищенаведене, метою роботи було оцінити рівень гіпоксії тканини РШ за допомогою ^{31}P ЯМР-спектроскопії перхлорних екстрактів тканини, використовуючи співвідношення РМЕ/Рі, і визначити його асоціацію з виживаністю хворих залежно від методу лікування.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 150 хворих із діагнозом первинного РШ. Серед них були пацієнти, які підлягали лише хірургічному втручанню, та хворі, які отримували хіміотерапію (ХТ) за схемою FAP (флуороурацил, доксорубіцин, цисплатин) до оперативного втручання (неoad'ювантна ХТ) або після нього (ад'ювантна ХТ). Дози препаратів та схеми ХТ були застосовані згідно зі стандартами лікування. Стадію захворювання визначали відповідно до номенклатури TNM [21], гістологічну класифікацію пухлини здійснювали згідно з рекомендаціями WHO [22]. Усі хворі були сповіщені про дослідження та дали свою згоду на використання операційного матеріалу. Клініко-патологічні характеристики хворих на РШ наведено у табл. 1.

Таблиця 1
Клініко-патологічні характеристики хворих на РШ

Показник	Кількість хворих n (%)
Середній вік (розкид), років	62 (28–80)
Стать	
Чоловіки	87 (58,0)
Жінки	63 (42,0)
Гістологічна структура	
Аденокарцинома	119 (79,3)
Слизовий рак	10 (6,7)
Перснеподібно-клітинний рак	13 (8,7)
Недиференційований рак	8 (5,3)
Локалізація пухлини	
Верхня третина шлунка	27 (18,0)
Середня третина шлунка	38 (25,3)
Нижня третина шлунка	76 (50,7)
Тотальне ураження шлунка	9 (6,0)
Ступінь диференціювання (G)	
1	2 (1,3)
2	29 (19,3)
3	76 (50,7)
4	43 (28,7)
Стадія TNM	
I	18 (12,0)
II	34 (22,6)
III	52 (34,7)
IV	46 (30,7)
Категорія pT	
1	2 (1,3)
2	25 (16,7)
3	85 (56,7)
4	38 (25,3)
Категорія pN	
N0	60 (40,0)
N1–2	90 (60,0)
Віддалені метастази	
Відсутні (M0)	130 (86,7)
Наявні (M1)	20 (13,3)
Загалом хворих	150 (100)

Зразки видаленої під час операції пухлини миттєво занурювали в рідкий азот для подальшого дослідження. Гіпоксію пухлин оцінено за допомогою ^{31}P ЯМР-спектроскопії їх перхлорних екстрактів (ЯМР

спектрометр Bruker 400 MHz, Widebore Ultrashield, AV-400 Electronics, Німеччина, при 161,976 МГц). Тринатрієва сіль метилендифосфонієвої кислоти (Sigma, США) слугувала внутрішнім стандартом. Усі ^{31}P хімічні зрушення у спектрах були співвіднесені до сигналу фосфокреатину (PCr), позначеного як 0,00 ppm. Резонансні сигнали на ^{31}P ЯМР спектрах обчислювали інтеграційною системою спектрометра. ^{31}P ЯМР спектри отримано в Центрі загально-го користування НАН України на базі Інституту металофізики ім. Г.В. Курдюмова НАН України. Для визначення рівня гіпоксії у тканині РШ використали метаболічне співвідношення РМЕ/Рі, тому що фосфомоноєфіри дуже чутливі до рівня тканинної оксигенації. Усі деталі методу оцінки рівня гіпоксії в пухлинній тканині та метод отримання перхлорних екстрактів пухлинної тканини наведено у роботах [13, 23].

Статистичні аналізи виконано за допомогою пакетів прикладних програм NCSS 2000/PASS 2000 та Prism, version 4.3. Прогностичне значення показників оцінювали за допомогою пропорційної моделі Cox з використанням χ^2 тесту, коефіцієнту ризику (hazard ratio — HR). Виживаність хворих визначали за методом Каплана — Мейєра, розбіжності між кривими виживаності аналізували за допомогою log-rank тесту. Статистична значущість прийнята при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За рівнем гіпоксії, оціненим у всіх випадках за допомогою співвідношення РМЕ/Рі, виділено дві групи: пухлини в стані гіпоксії (РМЕ/Рі $< 1,4$) і в стані помірної оксигенації (РМЕ/Рі $> 1,4$). Слід зауважити, що рівень гіпоксії пухлини не корелював із категоріями T, N або M (класифікація UICC) чи зі стадіями пухлинного процесу, що збігається з відомим висновком щодо певної незалежності гіпоксії від розміру пухлини, гістологічної структури, ступеня диференціювання пухлини, об'єму некрозу або стадії захворювання [7].

Відповідно до проведеного лікування всіх хворих розподілили на групи, а саме: у першу групу увійшли пацієнти, які отримали лише оперативне втручання, в другу — хворі, у яких провели ад'ювантну ХТ, і в третью — хворі, які одержали неoad'ювантну ХТ. У кожній групі виявлено пухлини як у стані «глибокої» гіпоксії, так і задовільно оксигеновані (табл. 2). Як видно, розподіл за рівнем гіпоксії пухлини був майже рівномірним, що дає змогу порівнювати виділені групи лікування за показниками виживаності. Хоча у хворих, які отримали неoad'ювантну ХТ, мав місце вплив хіміотерапевтичних препаратів на метаболізм пухлини, цю групу проаналізували з метою визначення саме впливу цитостатиків на рівень гіпоксії. Гіпоксичні пухлини після неoad'ювантної ХТ були визначені у 54,5% хворих, тоді як умовно оксигеновані — у 45,5%; також практично не відрізнялися від даних в інших групах лікування середні показни-

ки та розкид співвідношення РМЕ/Рi (див. табл. 2). Тобто суттєвого впливу передопераційна ХТ на рівень гіпоксії не справила.

Таблиця 2

Розподіл хворих на РШ залежно від рівня гіпоксії в первинній пухлині та методу лікування

Співвідношення РМЕ/Рi	Групи хворих залежно від методу лікування та їх кількість у кожній групі (n; %)		
	Операція (58; 100,0)	Ад'ювантна ХТ (59; 100,0)	Неoad'ювантна ХТ (33; 100,0)
< 1,4 («глибока» гіпоксія), M ± m (розкид)	1,05 ± 0,04 (0,60–1,35) (27; 46,6)	1,02 ± 0,05 (0,44–1,39) (32; 54,2)	1,02 ± 0,06 (0,60–1,40) (18; 54,5)
> 1,4 (задовільна оксигенація), M ± m (розкид)	1,95 ± 0,1 (1,41–3,99) (31; 53,4)	1,99 ± 0,11 (1,43–3,79) (27; 45,8)	2,04 ± 0,2 (1,42–3,91) (15; 45,5)

Із 58 хворих, які отримали лише оперативне лікування, від основного пухлинного процесу померли 25 (43,1%); ад'ювантну ХТ отримали 59 пацієнтів, із них не вижили 30 (50,8%), неoad'ювантну ХТ — 33 хворих, з яких померли 19 (57,6%).

З категорією N0 у групі хворих, що отримали лише оперативне лікування, був 31 хворий, померли 12 (38,7%); з категорією N1–2 — 27 пацієнтів, з яких померли 14 (51,9%). У групі хворих, які отримали ад'ювантну ХТ, було 17 осіб з категорією N0 і 42 — з категорією N1–2, з яких померли 3 (17,6%) і 27 (64,3%) відповідно. Із 13 хворих з категорією N0, які отримали неoad'ювантну ХТ, померли 4 (30,8%); із 20 пацієнтів з категорією N1–2 померли 15 (75,0%). Ці дані чітко вказують на негативний вплив наявності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах на результати лікування та підтверджують їх добре відому прогностичну значущість [24, 25].

Слід також зазначити, що гіпоксія первинної пухлини вносить свої корективи у перебіг захворювання. Так, встановлено, що у хворих, які отримали лише оперативне лікування, ризик несприятливого перебігу пухлинного процесу за умов високого рівня гіпоксії первинної пухлини навіть за наявності категорії N0 зростає більше ніж у 2 рази (HR 2,39; 95% CI 1,135–5,342; $\chi^2 = 5,204$; $p = 0,035$). Ці дані вказують, вірогідно, на необхідність застосування післяопераційної ХТ у хворих із високим рівнем гіпоксії також і при «негативних» лімфатичних вузлах, тобто без діагностованих регіонарних метастазів. Про несприятливий пере-

біг хвороби у пацієнтів із раком шийки матки з негативними лімфатичними вузлами та високим рівнем гіпоксії у первинній пухлині повідомили Fyles та співавтори [26].

Тривалість життя хворих на РШ за умов лікування різними методами, залежно від категорії N та рівня гіпоксії в первинній пухлині, наведено в табл. 3 і 4. Як свідчать дані табл. 3, застосування неoad'ювантної ХТ не дає очікуваного результату порівняно з одним лише оперативним лікуванням; найменш задовільні результати відмічено у пацієнтів з гіпоксичними пухлинами. Певну ефективність ад'ювантної ХТ спостерігали у групі хворих із задовільно оксигенованими первинними пухлинами (РМЕ/Рi > 1,4). Отримані дані підтвердили положення щодо негативного впливу гіпоксії на відповідь пухлини на цитостатичну терапію [7–9].

Таблиця 3

Тривалість життя хворих на РШ залежно від рівня гіпоксії в первинній пухлині та методу лікування

Метод лікування	Тривалість життя (M ± m (розкид), міс) і кількість хворих, які померли, у кожній групі (n; %)		
	Загальна у групі лікування	Залежно від РМЕ/Рi	
		< 1,4	> 1,4
Операція	15,7 ± 1,86 (2,5–41,7) (25; 100,0)	15,5 ± 2,53 (2,5–29,6) (15; 60,0)	16,5 ± 2,8 (4,5–41,7) (10; 40,0)
Операція + ад'ювантна ХТ	14,6 ± 1,56 (3,2–33,9) (30; 100,0)	11,6 ± 1,44 (3,2–20,6) (13; 43,3)	17,0 ± 2,4 (3,4–33,9) (17; 56,7)
Неoad'ювантна ХТ + операція	12,3 ± 1,76 (1,1–28,9) (19; 100,0)	11,1 ± 2,58 (1,1–27,3) (11; 57,9)	13,2 ± 2,3 (1,4–28,9) (8; 42,1)

Результати, наведені у табл. 4, вказують, що сприятливим для хворих із задовільно оксигенованими пухлинами та негативним N статусом є проведення оперативного втручання. Водночас варто відмітити недостатню для висновків кількість хворих з категорією N0, у яких використовували також неoad'ювантну чи ад'ювантну ХТ. Наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах дає більшу підставу для призначення післяопераційної ХТ (див. табл. 4), хоча статистично суттєвого ефекту порівняно з лише оперативним лікуванням (особливо у хворих із гіпоксичними пухлинами) при її застосуванні не відзначено.

Виживаність хворих на РШ залежно від рівня гіпоксії (співвідношення РМЕ/Рi) оцінена за методом

Таблиця 4

Тривалість життя хворих на РШ залежно від категорії N та рівня гіпоксії в первинній пухлині за умов лікування різними методами

Метод лікування	Тривалість життя, M ± m (розкид), міс					
	Загальна у групі лікування	Хворі з категорією N0		Загальна у групі лікування	Хворі з категорією N1–2	
		РМЕ/Рi			РМЕ/Рi	
		< 1,4	> 1,4		< 1,4	> 1,4
Операція	19,0 ± 3,2 (2,5–41,7) n = 12	16,7 ± 4,6 (2,5–29,6) n = 7	22,2 ± 3,9 (11,9–41,7) n = 5	13,8 ± 1,84 (6,9–29,5) n = 13	9,9 ± 2,6 (6,9–20,6) n = 8	14,2 ± 1,0 (3,3–29,5) n = 5
Операція + ад'ювантна ХТ	18,2 ± 5,3 (11,4–28,7) n = 3	12,9 ± 3,4 n = 2	28,7 n = 1	14,2 ± 1,64 (3,4–33,9) n = 27	11,3 ± 1,7 (3,4–20,6) n = 11	16,3 ± 2,4 (4,5–33,9) n = 16
Неoad'ювантна ХТ + операція	15,6 ± 5,4 (6,5–23,4) n = 4	13,1 ± 2,9 (6,5–19,9) n = 3	23,4 n = 1	11,6 ± 1,8 (1,1–27,3) n = 15	11,0 ± 2,5 (1,1–23,4) n = 8	13,5 ± 2,6 (1,36–27,3) n = 7

Каплана — Мейера. Порівнювали виживаність хворих, які підлягали лише оперативному втручанню чи отримали також ад'ювантну ХТ (рис. 1, 2).

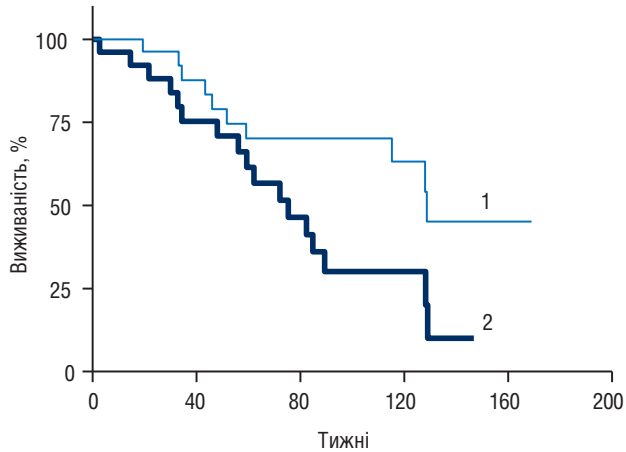


Рис. 1. Загальна виживаність (за методом Каплана — Мейера, log-rank тест, $\chi^2 = 5,204$; $p = 0,0225$) хворих на РШ, які отримали лише оперативне лікування, залежно від співвідношення PVE/Pi в пухлинній тканині: 1 — PVE/Pi > 1,4; 2 — PVE/Pi < 1,4

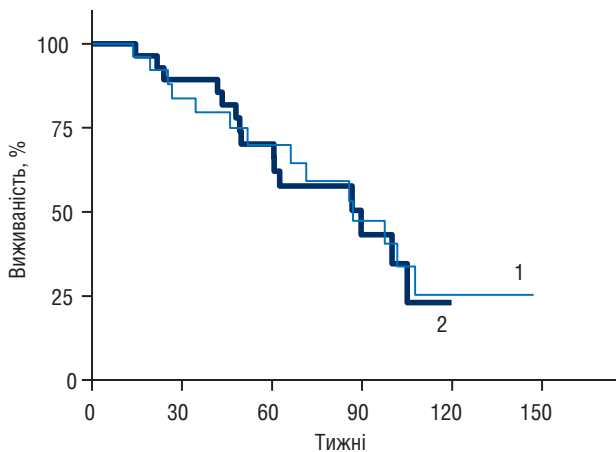


Рис. 2. Загальна виживаність (за методом Каплана — Мейера, log-rank тест, $\chi^2 = 0,03441$; $p = 0,8533$) хворих на РШ, які отримували ад'ювантну ХТ, залежно від співвідношення PVE/Pi в пухлинній тканині: 1 — PVE/Pi > 1,4; 2 — PVE/Pi < 1,4

У хворих із гіпоксичними пухлинами, яким було проведено лише оперативне втручання, виживаність достовірно ($p = 0,0225$) гірша за відповідний показник у пацієнтів із задовільно оксигенованими новоутвореннями (див. рис. 1). Застосування ад'ювантної ХТ у хворих як з гіпоксичними, так і з задовільно оксигенованими пухлинами призвело до однакових ($p = 0,2533$) результатів (див. рис. 2), що певною мірою збігається з даними щодо розкиду тривалості життя хворих, які отримали післяопераційну ХТ та мали пухлини з різним рівнем оксигенації (див. табл. 3). Разом із тим треба зауважити, що метод Каплана — Мейера аналізує лише актуаріальну виживаність, у той час як дані табл. 3 є «реальними» показниками та вказують на певну ефективність ад'ювантної ХТ та доцільність її застосування. Дані порівняння виживаності хворих із гіпоксичними пухлинами демонструють відсутність відмінностей між лише оперованими особами та тими, що отримали післяопераційну ХТ (рис. 3).

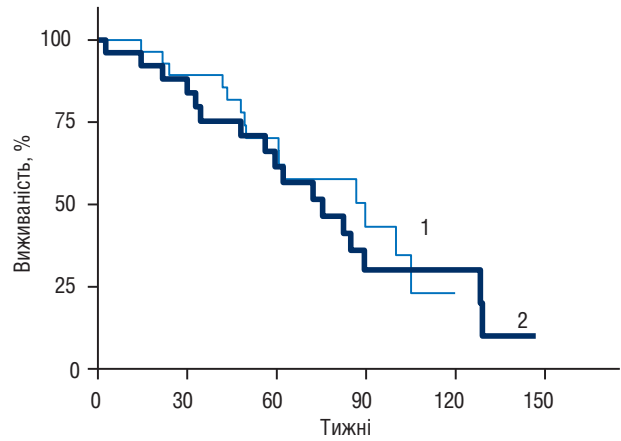


Рис. 3. Загальна виживаність (за методом Каплана — Мейера, log-rank тест, $\chi^2 = 0,1959$; $p = 0,6580$) хворих на РШ, які отримували ад'ювантну ХТ (1) або лише оперативне лікування (2) та мали «гіпоксичні» пухлини (співвідношення PVE/Pi < 1,4)

На рис. 4, де наведено виживаність хворих із задовільно оксигенованими пухлинами, продемонстровано достовірно вищу ефективність застосування лише оперативного лікування. Цей, певною мірою, парадоксальний висновок дещо спростовується клінічними характеристиками хворих. Групи пацієнтів відрізнялися за стадіями пухлинного процесу та категоріями N і M: хворих зі стадією III у групах ад'ювантної ХТ та лише оперативного лікування було відповідно 48,1 та 24,0%, зі стадією IV — 37,0 та 13,0%; з категорією N1–2 — 86,2 та 31,0% і з категорією M1 — 14,8 та 6,9%. Наведені дані пояснюють отриманий ефект лікування та підкреслюють як складність терапії хворих на РШ [24, 25], так і негативний вплив гіпоксії пухлини на ефективність ХТ.

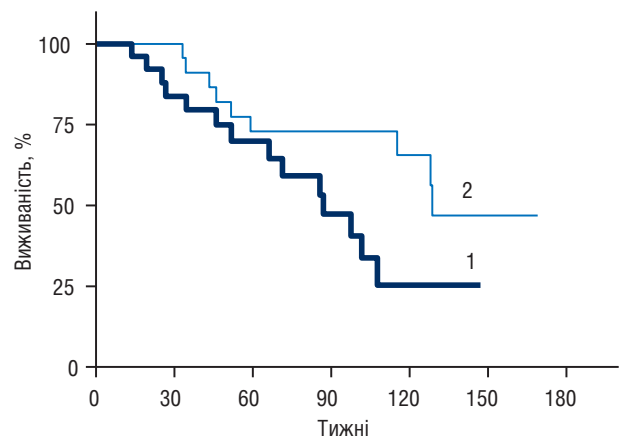


Рис. 4. Загальна виживаність (за методом Каплана — Мейера, log-rank тест, $\chi^2 = 4,449$; $p = 0,0349$) хворих на РШ, які отримували ад'ювантну ХТ (1) або лише оперативне лікування (2) та мали оксигеновані пухлини (PVE/Pi > 1,4)

ВИСНОВКИ

1. Гіпоксія первинної пухлини негативно впливає на ефективність різних методів лікування: як самого лише оперативного втручання, так і застосування неад'ювантної чи ад'ювантної ХТ.

2. Негативний вплив наявності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах на перебіг захворювання суттєво підсилюється гіпоксією первинної пухлини.

3. Отримані дані дають підстави вважати доцільним застосування ад'ювантної ХТ у хворих із гіпоксичними пухлинами, можливо, навіть за наявності негативного статусу регіонарних лімфатичних вузлів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Waddell T, Verheij M, Allum W, *et al.* Gastric cancer: ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol* 2014; **110**: 189–94.
2. Lordic F, Allum W, Carneiro F, *et al.* Unmet needs and challenges in gastric cancer: The way forward. *Cancer Treatment Rev* 2014; **40**: 692–700.
3. Ablin RJ. Looking forward by looking back: a possible step toward the realization of personalized medicine. *Oncology News* 2011; **6**: 75.
4. Wadhwa R, Song S, Lee J-S, *et al.* Gastric cancer — molecular and clinical dimensions. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; **10**: 643–55.
5. Vaupel P. The role of hypoxia-induced factors in tumor progression. *Oncologist* 2004; **9**: 10–7.
6. Осинский С, Ваупель П. Микрофизиология опухолей. К.: Наукова думка, 2009.
7. Vaupel P, Mayer A. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome. *Cancer Metastasis Rev* 2007; **26**: 225–39.
8. Lara PC, Lloret M, Clavo B, *et al.* Severe hypoxia induces chemo-resistance in clinical cervical tumors through MVP overexpression. *Radiation Oncol* 2009; **4**: 29.
9. Nurwidya F, Takahashi F, Minakata K, *et al.* From tumor hypoxia to cancer progression: the implications of hypoxia-inducible factor-1 expression in cancers. *Anat Cell Biol* 2012; **45**: 73–8.
10. Milosevic M, Warde P, Ménard C, *et al.* Tumor hypoxia predicts biochemical failure following radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2012; **18**: 1–7.
11. Walsh JC, Lebedev A, Aten E, *et al.* The clinical importance of assessing tumor hypoxia: relationship of tumor hypoxia to prognosis and therapeutic opportunities. *Antioxidants Redox Signaling* 2014; **21**: 1516–54.
12. Osinsky S, Bubnovskaya L, Ganusevich I, *et al.* Hypoxia, tumour-associated macrophages, microvessel density, VEGF and matrix metalloproteinases in human gastric cancer: interaction and impact on survival. *Clinic Transl Oncol* 2011; **13**: 133–8.
13. Бубновська ЛМ, Ковельська АВ, Болдескул ІЄ *ma in.* Рівень гіпоксії у тканині раку шлунка та перебіг захворювання. *Онкологія* 2009; **11**: 39–44.
14. Rademakers SE, Lok J, van der Kogel AJ, *et al.* Metabolic markers in relation to hypoxia; staining patterns and colocalization of pimonidazole, HIF-1 α , CAIX, LDH-5, GLUT-1, MCT1 and MCT4. *BMC Cancer* 2011; **11**: 167.
15. Hoeben BAW, Starmans MHW, Leijenaar RTH. Systematic analysis of 18F-FDG PET and metabolism, proliferation and hypoxia markers for classification of head and neck tumors. *BMC Cancer* 2014; **14**: 130.
16. Knopp MV, Tengge-Kobligh von H, Choyke PL. Functional magnetic resonance imaging in oncology for diagnosis and therapy monitoring. *Mol Cancer Therapeutics* 2003; **2**: 419–26.
17. Evelhoch J, Garwood M, Vigneron D, *et al.* Expanding the use of magnetic resonance in the assessment of tumor response to therapy: workshop report. *Cancer Res* 2005; **65**: 7041–5.
18. Back H-M, Chen J-H, Nalcioglu O, Su M-Y. Proton MR spectroscopy for monitoring early treatment response of breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2008; **19**: 1022–4.
19. Rofstad EK, DeMuth P, Fenton VM, *et al.* ^{31}P nuclear magnetic spectroscopy studies of tumor energy metabolism and its relationship to intracapillary oxyhemoglobin saturation status and tumor hypoxia. *Cancer Res* 1988; **48**: 5440–6.

20. Vaupel P, Okunieff P, Kallinowski F, *et al.* Correlation between ^{31}P -NMR spectroscopy and tissue O_2 tension measurements in a murine fibrosarcoma. *Radiat Res* 1989; **120**: 477–93.

21. International Union Against Cancer, TNM Classification of Malignant Tumors. Ed. by L.H. Sobin and C. Wittekind, Wiley-Liss, New York, NY, USA, 6th edit., 2002.

22. Fenoglio-Preiser C, Carneiro F, Correa P, *et al.* Gastric carcinoma, in World Health Organization Classification of Tumors. Tumours of the stomach. Eds SR Hamilton and LA Aaltonen. IARC Press, Lyon, France, 2000; **3** (chapter 3): 39–52.

23. Бубновська ЛМ, Ковельська АВ, Болдескул ІЄ *ma in.* Прогностичне значення метаболічних співвідношень у тканині раку шлунка людини, визначених ЯМР-спектроскопією перхлорних екстрактів. *Променева діагностика, променева терапія* 2010; **1**: 13–22.

24. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, *et al.* Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; **71**: 127–64.

25. Saka M, Morita S, Fukagawa T, Katai H. Present and future status of gastric cancer surgery. *Jpn J Clin Oncol* 2011; **41**: 307–13.

26. Fyles A, Milosevic M, Hedley D, *et al.* Tumor hypoxia has independent predictor impact only in patients with node-negative cervix cancer. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 680–7.

ASSOCIATION BETWEEN HYPOXIA LEVEL IN GASTRIC CANCER AND RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS

D.S. Osinsky, L.N. Bubnovskaya, A.V. Kovelskaya, S.P. Merentsev

Summary. *Aim:* to analyze the association between gastric cancer hypoxia level and the results of patients treatment. **Object and methods:** the specimens of primary gastric cancer were investigated. 150 naïve patients were enrolled into study. Tumor hypoxia level was assessed by ^{31}P NMR spectroscopy in perchloric extracts of tumor obtained after surgical excision. Patients were treated by operation alone, neoadjuvant or adjuvant chemotherapy in accordance with standards of therapy. **Results:** it was determined that hypoxia of primary tumor ($\text{PME}/\text{Pi} < 1,4$) decreases the efficacy of neoadjuvant as well as adjuvant chemotherapy. It was revealed that negative influence of regional lymph node metastases on the disease outcome is enhanced by tumor hypoxia. It was shown that the risk of unfavorable disease outcome in patients with N0 category and tumor characterized by severe hypoxia is significantly increased. **Conclusions:** negative influence of tumor hypoxia on neoplasia response to cytostatic chemotherapy was confirmed; the evidences for the expediency of the evaluation of hypoxia level in gastric cancer in biopsy and/or operation specimens before the choice of the therapy methods were obtained.

Key Words: gastric cancer, hypoxia, NMR spectroscopy, chemotherapy.

Адреса для листування:

Осинський Д.С.

03115, Київ, вул. Верховинна, 69

Міський клінічний онкологічний центр

E-mail: dosinsky@ukr.net

Одержано: 02.10.2014