

ალადაშვილი ა., ფანცულაია ი., კრონერ რ., მოდებაძე დ., ბეგიაშვილი ვ.

მოცირობის ბიომარკერების ცვლილებები ინტრაოპერაციული ჰიპერთერმული ქიმიოთერაპიით ნამკურნალ კუჭის კიბოთი დაავადებულ პაციენტებში

თსსუ, ვლ. ბახუტაშვილი სახელობის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი, მაგდებურგის საუნივერსიტეტო ჰოსპიტალი, გერმანია

კუჭის კიბო რჩება სიმსივნით გამოწვეული სიკვდილობის მეორე ყველაზე ხშირ მიზეზად მსოფლიოში და მისი მკურნალობა კვლავაც ნაკლებად ეფექტურია (Narayan et al., 2021; Duzgun et al., 2020; Yonemura et al., 2020). კუჭის სიმსივნეთა უმრავლესობა, დიაგნოზის დასმის მომენტშიც კი, უკვე არარეზექტაბელურია, ხოლო იმ პაციენტებიდან, რომლებსაც უტარდებათ რადიკალური ქირურგიული ჩარევა, იკურნება მცირე ნაწილი. პერიტონეალური კარცინომატოზის აღმოჩენა ხდება კუჭის გავრცელებული სიმსივნის (კვს) მქონე პაციენტების 30%-ზე მეტ შემთხვევაში და სიკვდილობის დაახლოებით 60% გამოწვეულია პეტრიტონიუმში გავრცელებით. მიუხედავად ქიმიოთერაპიის ფართოდ გამოყენებისა, პაციენტთა დიდ ნაწილი კვლავაც იღუპება მუცლის ღრუში სიმსივნის პროგრესირების გამო. ციტორედუქციული ქირურგია (CRS) და ჰიპერთერმული ინტრაპერიტონეალური ქიმიოთერაპია (HIPEC) იძლევა პოტენციურად იმედისმომცემ სამკურნალო ვარიანტს პერიტონეალური მეტასტაზებით დაავადებულ ზოგ პაციენტში (Ji et al., 2020; Kitai et al., 2020; Yu et al., 2020; Zhu et al., 2020; Brandl et al., 2021). შედეგებიდან ჩანს, რომ გადარჩენის საერთო მაჩვენებელი უმჯობესდება HIPEC-ს გამოყენების ფონზე. მიუხედავად ამისა, მკურნალობის ეს მეთოდი ჯერ კიდევ არ არის ფართოდ დანერგილი, რადგან ამ ტექნიკის გამოყენებისათვის საჭიროა სწავლის ხანგრძლივი პერიოდი, ასევე, მაღალი პოსტოპერაციული სიკვდილობისა და ავადობის მაჩვენებლების დაქვეითება. პერიტონეალური მეტასტაზების (პმ) განვითარება მოიცავს რამდენიმე საფეხურს: პირველადი კერიდან ავთვისებიანი უჯრედების განცალკევება და აცილება, პერიტონეალურ ზედაპირზე მიმაგრება და ინვაზია, რომელიც საბოლოოდ მთავრდება კოლონიზაციის ფაზით - ავთვისებიანი უჯრედები კარგად იზრდება ახლად წარმოქმნილ გარემოში. ამრიგად, რამდენიმე მოლეკულა და რეცეპტორი შესაძლოა ასოცირებული იყოს ავთვისებიანი პროცესის პერიტონეალურ გავრცელებასთან და მნიშვნელოვანია ამ კანდიდატი ბიომარკერების კლინიკური შესაძლებლობების დადგენა. პერიტონეალური მეტასტაზების დროს განვითარებულ მოლეკულური პროფილის ცვლილებებზე დღეისათვის მრავალი კვლევაა გამოქვეყნებული, რომელთა უმრავლესობა მიუთითებს, რომ IGF-1, IL-17, HIF1 α , VEGF, EGFR და TGF β 1 არის ყველაზე მნიშვნელოვანი კლინიკური ღირებულების მქონე მარკერები (Zou et al., 2018; Pak et al., 2019; Park et al., 2019). ამ იდენტიფიცირებული პოტენციური ბიომარკერების კლინიკაში გამოყენებამდე, საჭიროა შემდგომი კვლევებით მათი ინფორმაციულობის დადასტურება. შესაბამისად, HIPEC პროცედურამდე და მის შემდგომ, ამ ბიომარკერების შეფასება მკურნალობის ეფექტურობისა და პერიტონეალური მეტასტაზების ადრეული დიაგნოსტიკის სტრატეგიების შემუშავების საშუალებას მოგვცემს. ამრიგად, წარმოდენილი კვლევის მიზანია კუჭის კიბოს ახალი პოტენციური ბიომარკერების IL-17, IFN, TGF β , EGF, VEGF განსაზღვრა და მათი პროგნოზული მნიშვნელობის დადგენა.

მიმდინარე კვლევის ფარგლებში, 2015-2020 წლებში, გამოკვლეული იქნა კუჭის კიბოს გართულებული ფორმის მქონე 100 პაციენტი. ჰელსინკის დეკლარაციის შესაბამისად, კვლევაში ჩართვაში თანხმობის შემდეგ, HIPEC პროცედურამდე და პროცედურის შემდეგ, თითოეული

პაციენტიდან ხდებოდა ვენური სისხლის აღება და პლაზმის გამოყოფა. გამოყოფილი პლაზმა ინახებოდა -80°C-ზე გაყინულ მდგომარეობაში.

ბიომარკერების ანალიზი: თითოეული შერჩეული ბიომარკერის (IL-17, VEGF, TGF და სხვა) განსაზღვრა ხდებოდა იმუნოფერმენტული ნაკრებების გამოყენებით (Diagnostic Systems Laboratories (Webster, TX) ან Assay Designs (Ann Arbor, MI) ან R&D systems (Minneapolis, USA)). ეს ანალიზები ჩატარდა შესაბამისი ინსტრუქციების მიხედვით და თითოეული მიკროპლანშეტი წაკითხული იქნა Microplate Reader-ის (Labsystems, Finland) გამოყენებით, შესაბამისი ტალღის სიგრძეზე. თითოეული ნიმუში კეთდებოდა წყვილებში და ცვალებადობის კოეფიციენტი არ აღემატებოდა 2%-ს. შედეგების დამუშავება ხდებოდა თანამედროვე სტატისტიკური პროგრამის გამოყენებით (statistica 12.0, USA).

შედეგები: გამოკვლეული 100 პაციენტიდან უმრავლესობა იყო მამაკაცი (დაახლოებით 64%), ასაკი - 33-იდან 84 წლამდე. პაციენტების ზოგადი მახასიათებლები მოცემულია № ცხრილში). რაც შეეხება კუჭის კიბოს გავრცელების მაჩვენებლებს, ფასდებოდა სტანდარტული კლინიკური პროტოკოლის მიხედვით.

ლიტერატურა

- 1.Brandl A, Yonemura Y, Glehen O, Sugarbaker P Long term survival in patients with peritoneal metastasised gastric cancer treated with cytoreductive surgery and HIPEC: A multi-institutional cohort from PSOGI. Eur J Surg Oncol. 2021 Jan;47(1):172-180.
- 2.de Cuba EM, et al. Angiogenesis-Related Markers and Prognosis After Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer. Ann Surg Oncol. 2016 May;23(5):1601-8.
- 3.Duzgun O, et al. Clinical features and surgical outcomes of major urological interventions during cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Ther Adv Urol. 2020 Dec 10;12:1756287220975923.
- 4.Graziosi L et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as palliative treatment for malignant ascites A single-center experience and a review of the literature. Ann Ital Chir. 2016;87:312-320.
- 5.i ZH, et al. Peritoneal cancer index (PCI) based patient selecting strategy for complete cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer with peritoneal metastasis: A single-center retrospective analysis of 125 patients. Eur J Surg Oncol. 2020 Dec 1 :S0748- 7983(20)31035-0.
- 6.Kitai T. The role of cytoreductive surgery and HIPEC in the treatment of peritoneal carcinomatosis: a systematic review including evidence from Japan. Surg Today. 2020 Nov 13. doi: 10.1007/s00595-020-02180-7.
- 7.Narayan RR, Poultides GA. Advances in the surgical management of gastric and gastroesophageal junction cancer. Transl Gastroenterol Hepatol. 2021 Jan 5;6:16.

8. Pak KH, Park KC, Cheong JH. VEGF-C induced by TGF- α signaling in gastric cancer enhances tumor-induced lymphangiogenesis. *BMC Cancer*. 2019 Aug 13;19(1):799.
9. Park HS, et al. Comprehensive immune profiling and immune-monitoring using body fluid of patients with metastatic GC. *J Immunother Cancer*. 2019 Oct 21;7(1):268.
10. Passot G, et al. Intraperitoneal vascular endothelial growth factor burden in peritoneal surface malignancies treated with curative intent: the first step before intraperitoneal anti-vascular endothelial growth factor treatment? *Eur J Cancer*. 2014 Mar;50(4):722-30.
11. Sluiter NR, et al. Versican and vascular endothelial growth factor expression levels in peritoneal metastases from colorectal cancer are associated with survival after cytoreductive surgery and HIPEC. *Clin Exp Metastasis*. 2016 Apr;33(4):297-307.
12. Yonemura Y, Iahibashi H, Sako S, Mizumoto A, Takao N, Ichinose M, Motoi S, Liu Y, Wakama S, Kamada Y, Nishihara K. Advances with pharmacotherapy for peritoneal metastasis. *Expert Opin Pharmacother*. 2020 Nov;21(16):2057-2066
13. Yu P, Ye Z, Dai G, Zhang Y, Huang L, Du Y, Cheng X. Neoadjuvant systemic and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy combined with cytoreductive surgery for gastric cancer patients with limited peritoneal metastasis: a prospective cohort study. *BMC Cancer*. 2020 Nov 16;20(1):1108.
14. Zhu L, et al. Prophylactic chemotherapeutic hyperthermic intraperitoneal perfusion reduces peritoneal metastasis in gastric cancer: a retrospective clinical study. *BMC Cancer*. 2020 Aug 31;20(1):827.
15. Zou Z, et al. The plasma levels of 12 cytokines and growth factors in patients with gastric cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2018 May;97(19):e0413.

Aladashvili A., Pantsulaia I., Croner R., Modebadze D., Begiashvili V.

**CIRCULATING BIOMARKERS IN GASTRIC CANCER PATIENTS TREATED BY HYPERTHERMIC
INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY**

**TSMU, VL.BAKHUTASHVILI INSTITUTE OF MEDICAL BIOTECHNOLOGY, UNIKLINIK
MAGDEBURG,
GERMANY**

Peritoneal carcinomatosis is detected in more than 30% of patients with advanced gastric cancer (AGC). The development of peritoneal metastases (PM) involves several steps, including

detachment of malignant cells and evasion; attachment to and invasion of the peritoneal surface ultimately ending in a colonization phase in which the malignant cells thrive in the newly formed niche. So, several molecules and receptors may be associated with peritoneal dissemination and explore the clinical possibilities of these candidate biomarkers. Thus, the main aim of the presented study was to determine cytokines / growth factors in patients with gastric cancer and to study the effect of intraoperative hyperthermic chemotherapy on it.

100 patients with aGC treated by HIPEC and 120 healthy individuals. Investigation of potential biomarkers (IL-17, IL- 22, TGF-beta, VEGF, EGFR, etc.) in association with progression and prognosis of the disease (UICC stages, TNM PG, etc.).

The 100 patients with complicated gastric tumors and 50 age-matched healthy individuals were examined. All patients were treated with HIPEC. Potential biomarkers (IL-17, IFN, T- GF -beta, VEGF, EGF) were evaluated in each patient and their association with disease progression and outcome (UICH stages, T NM PG, etc.) was evaluated.

Concentrations of all studied immunological factors differ in healthy and oncological patients. In addition, it should be noted that their levels drop sharply after surgery. Also, we found that TGF-a and VEGF were statistically significantly higher in patients requiring HIPEC treatment.

Thus, based on our findings the HIPEC procedure decreases the concentrations of angiogenic and tumor growth factors, which is an indicator of a high probability of cancer spread. Moreover, we hypothesize that pre-operative assessment of TGF and VEGF gives the possibility to choose patient who could benefit from cytoreductive surgery and/or hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.