



УДК 616-006-036.2-037-074/-076:577.2:575.113

**PREDICTION OF THE PROBABILITY OF THE DEVELOPMENT OF THE ONCOLOGICAL PROCESS AS MULTIFOCAL, TAKING INTO ACCOUNT GENETIC AND MOLECULAR MARKERS.
CLINICAL CASE.**

ПРОГНОЗУВАННЯ ВІРОГІДНОСТІ РОЗВИТКУ ОНКОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ЯК МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО З УРАХУВАННЯМ ГЕНЕТИЧНО-МОЛЕКУЛЯРНИХ МАРКЕРІВ.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК.

Nikolaïenko-Kamyshova T.P. / Ніколаєнко-Камишова Т.П.

d.m.s., prof. / д.м.н., проф.

ORCID: 0000-0002-8259-3078

Vasylevska I.V. / Василевська І.В.

ORCID: 0000-0003-0881-1353

Dnipro State Medical University,

Dnipro, V. Vernadskyi, 9, 49044

Дніпровський державний медичний університет,

Дніпро, В. Вернадського, 9, 49044

Анотація. *Захворюваність на онкологічні захворювання безперервно зростає. Поліпшення ситуації на теперішній час передбачає встановлення діагнозу на ранніх етапах розвитку пухлини. Оскільки злаякісна трансформація на клітинному рівні призводить до зміни фенотипу найбільш точним є визначення змін молекулярно-генетичного стану. Універсальним показником онко-трансформації є ген p53, який відповідає за процеси апоптозу. Наведений клінічний випадок свідчить про доцільність розглядання проблеми раку як комплексу пов'язаних патологічних процесів ураження клітин, прогнозування виникнення та перебігу онкологічних захворювань саме при наявності гену p53.*

Ключові слова: *онкологічні захворювання, рання діагностика раку, молекулярно-генетичний стан, ген p53, клінічний випадок.*

Вступ.

На теперішній час в усьому світі зростає захворюваність на онкологічну патологію у зв'язку з погіршенням екологічного та економічного станів, а також постарінням населення.

Щороку у світі онкологічні захворювання виявляють у більш як 35 мільйонів осіб. Рак є другою з основних причин смерті людини. Щороку ця хвороба забирає життя у 10 мільйонів осіб.

Онкологічні захворювання – це суспільне явище, що впливає на добробут цілих країн. За даними експертів, річний світовий економічний збиток від онкологічних захворювань перевищує 1 трильйон доларів.

Водночас у розвинених країнах рак вже давно не є вироком, понад 85 % осіб з виявленим онкологічним захворюванням, при адекватному лікуванні проживають наступних п'ять років. Щороку зростає кількість людей, які успішно долають цю хворобу. В усьому світі одним із найбільш ефективних методів боротьби з цією недугою є рання діагностика та профілактика [1].

Перспективи поліпшення ситуації пов'язані не тільки з загальноприйнятими підходами ранньої діагностики, а ще й належним обстеженням пацієнтів з груп



підвищеного онко-ризика, яке можливе завдяки сучасному стану науки, а саме застосуванням генетично-молекулярних специфічних маркерів як прогностично доцільних з точки зору мультифокального ураження.

Основний текст.

Пропонуємо розгляд клінічного випадку задля аналізу ретроспективних можливостей ведення онкологічної хвороби.

Пацієнтка П., 1950 р. н., спостерігалась сімейним лікарем і онкологом впродовж 11 років.

З онкологічного анамнезу:

2012 р. – вперше встановлений діагноз гормонозалежного (Her+) раку правої молочної залози з проведенням комплексного лікування: хірургічного (мастектомія, лімфаденектомія), хіміотерапевтичного (ХТ) та дистанційної гамма терапії (ДГТ). Упродовж послідуєчих 5 років рецидиву захворювання не було і пацієнтка була знята з нагляду онколога у відповідності до національної чинної нормативної бази [2].

У віці 68 років (2018 р.) при зверненні до сімейного лікаря зі скаргами на зростаючу слабкість та втрату ваги був виявлений анемічний синдром, що супроводжувався порушенням випорожнення. Призначена симптоматична терапія залізовмісними препаратами з незначним ефектом. Такий стан з урахуванням попереднього онкологічного анамнезу потребував ретельного обстеження шлунково-кишкового тракту (ШКТ), від чого хвора відмовилась. Через 3 місяці з'явилися прояви динамічної кишкової непрохідності, пацієнтка була терміново госпіталізована у хірургічне відділення лікарні швидкої допомоги, проведено хірургічне втручання, під час якого виявлений рак печінкового куту поперечно-ободової кишки (підтверджений гістологічно) з накладанням анастомозу «кінець в кінець». По стабілізації стану в умовах відділення хіміотерапії МБКЛ № 4 упродовж поточних 2-х років проведено 12 курсів ХТ. На тлі спеціального лікування стан оцінювався як відносно задовільний, але в період пандемії COVID-19 в 2020 р. хвора перенесла гостру вірусну інфекцію (ПЛР ковід - сумнівна) середнього ступіню важкості.

Згідно нормативів обстеження [3] проведено КТ-дослідження ОГП і виявлені симетричні вогнищеві зміни в структурі легень. Після одужання від ГРВІ при експоненті часу 3 місяці проведена контрольна КТ – без позитивної динаміки, виконана біопсія патологічно-змінених ділянок, що гістологічно встановило наявність дрібноклітинної карциноми (периферичний рак легень). Об'єм хірургічного лікування - резекція симетричних сегментів легень з послідуєчим проведенням ХТ згідно протоколам лікування [4]. На цьому етапі (лікування пухлини третьої локалізації) проведено цитогенетичне дослідження з визначенням мутації у гені p53 - результат позитивний.

Період стабільного стану становив майже 2 роки. З 2022 року з'явилась слабкість, погіршився апетит, втрата ваги протягом 3-хмісяців склала понад 5 кг, з'явилися прояви асцити та анемія як наслідок канцероматозу органів черевної порожнини (ендоскопічне втручання з біопсією очеревини).

На теперішній час онкологами рекомендовано проведення симптоматичної терапії під наглядом сімейного лікаря як паліативної хвороби.



Заклучення.

Був розглянутий клінічний випадок перебігу онкологічного захворювання з мультифокальними проявами у пацієнтки П..

Діагностика, лікування та спостереження проводились згідно чинної нормативної бази [2, 3, 4], що однак не запобігло подальшому розвитку онкологічної хвороби.

Поясненням послідовної онкотрансформації в цьому випадку вірогідно була мутація в гені p53, оскільки відомо, що якісні зміни фенотипу клітин з утворенням злоякісних клонів призводять до мультифокальних уражень; більшість пухлин виникають спорадично внаслідок випадкових генетичних мутацій, які в нормі самоусуваються, але при зростанні дефектності генів (найважливіший з них - ген p53), патологічні зміни продовжують накопичуватися з порушенням процесів апоптозу, оскільки активний білок p53 локалізується в ядрі клітин [5].

Таким чином, послідовний розвиток злоякісних пухлин у хворої слід вважати мультифокальним, тобто таким, що розвивався з декількох зачатків, та метакронним (експонент у часі більше 6-ти місяців). В доповнення до вищеописаного, пухлина, що розвилася в обох легнях як парних органах однієї системи визначена як множинна.

Встановлені факти порушення експресії ізоформ p53 при неопластичній трансформації у поєднанні з багатьма дегенеративними захворюваннями можуть посилювати прояви патологічних змін, призводячи до формування нових злоякісних клонів [6]. Аналізуючи історію хвороби пацієнтки П., а саме послідовність розвитку онкологічної хвороби при різних її локалізаціях, в тому числі проведення спеціального лікування цитостатичними препаратами та променевої терапії, приєднання COVID-19 інфекції з проявами інтоксикаційного синдрому на тлі імунодефіциту, можна припустити, що обтяжений теперішній її стан зумовлений мультифакторним негативним впливом.

«Раковий» анамнез упродовж 15 років, безумовно, у поєднанні з віковими змінами значно поглиблював дегенеративні метаболічні порушення у організмі; тому комплексна оцінка стану не тільки лікарем-онкологом, а й сімейним лікарем, що до можливості проведення подальшої спеціальної терапії потребує ретельного підходу з точки зору «користь-ризик».

Оскільки в останній час у зв'язку зі застосуванням новітніх технологій діагностики та лікування виживаність онкологічних хворих збільшилась, але вірогідність утворення нової пухлини не виключена, незважаючи на визначений термін спостереження онкологом упродовж 5 років, прерогативою сімейного лікаря є необхідність постійного довготривалого нагляду за хворими, що перенесли онкологічне захворювання.

Під час курації онкологічних пацієнтів доцільно враховувати не тільки загальний стан організму, а ще й оцінювати його резерви, для чого за необхідне в подальшому напрацьовувати алгоритми ведення таких пацієнтів для сімейних лікарів із залученням вузьких спеціалістів, а також слід передбачати своєчасне призначення паліативної допомоги.



Висновки:

Доцільним є удосконалення рівня обізнаності лікарів первинної ланки - загальної практики-сімейної медицини (ЛЗПСМ) стосовно сучасних можливостей дослідження у хворих з високим ризиком розвитку онкозахворювань молекулярно-генетичного стану.

Необхідно розглядати рак не стільки як самостійне захворюванням, а скоріше як комплекс пов'язаних патологічних процесів ураження клітин та прогнозувати виникнення та перебіг онкологічних захворювань (5).

Подальше перспективне впровадження молекулярно-генетичних досліджень в повсякденну практику дозволить клініцисту не тільки підвищити рівень онко-настороженості, оптимізувати діагностичний пошук, а ще й персоналізовано визначати необхідність довготривалого нагляду.

Опис клінічного випадку з урахуванням сучасного стану проблеми онкогенезу на рівні молекулярно-генетичних змін у клітинах дозволяє стверджувати, що розвиток анаплазії є багатокомпонентним прогресуючим процесом, а влучним використанням є терміну “ракова хвороба”.

Література:

1. Електронний ресурс: Парламентські слухання. Організація протиракової боротьби в Україні. Проблеми та шляхи їх вирішення. Зал засідань Верховної Ради України 12 лютого 2020 року, 15 година
https://static.rada.gov.ua/zakon/new/par_sl/sl1202120.htm

2. Електронний ресурс: Наказ Міністерства охорони здоров'я України 30.06.2015 № 396 Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги Рак молочної залози 2015. <https://www.dec.gov.ua/mtd/rak-molochnoyi-zalozy/>

3. Електронний ресурс: Наказ Міністерства охорони здоров'я України 02 квітня 2020 року № 762. Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19). <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/05/protokol-covid2023.pdf>

4. Електронний ресурс: Наказ Міністерства охорони здоров'я України 04 червня 2014 року № 387. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Рак легені https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_387-ukrmd_raklegeni.pdf

5. Нові підходи до лікування раку з мутацією p53_ Джерело: <https://compendium.com.ua/uk/news/novi-pidhodi-do-likuvannya-raku-z-mutatsiyeyu-p53/>

6. Fujita K. p53 Isoforms in Cellular Senescence- and Ageing-Associated Biological and Physiological Functions. (англ.) // International Journal Of Molecular Sciences. — 2019. — 29 November (vol. 20, no. 23). doi:10.3390/ijms20236023. — PMID 31795382.

Abstract. *The incidence of oncological diseases is continuously increasing. The improvement of the situation at the present time involves establishing a diagnosis at the early stages of tumor development. Since malignant transformation at the cellular level leads to a change in the phenotype,*



the most accurate is the definition of changes in the molecular genetic state. A universal indicator of onco-transformation is the p53 gene, which is responsible for apoptosis processes. The given clinical case testifies to the expediency of considering the problem of cancer as a complex of related pathological processes of cell damage and predicting the occurrence and course of oncological diseases precisely in the presence of the p53 gene.

Key words: *oncological diseases, early diagnosis of cancer, molecular genetic condition, p53 gene, clinical case.*