

DOI: 10.21802/artm.2024.2.30.101  
УДК 616.351-006-022-089**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКУВАЛЬНОГО ПАТОМОРФОЗУ ЗЛОЯКІСНИХ ЕПІТЕЛІАЛЬНИХ ПУХЛИН У ПАЦІЄНТІВ ІЗ МІСЦЕВО ПОШИРЕНИМИ РЕЗЕКТАЛЬНИМИ НОВОУТВОРАМИ ОБОДОВОЇ КИШКИ ЗА УМОВИ ВИКОРИСТАННЯ ДООПЕРАЦІЙНОЇ ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ ІНДУКЦІЇ**Т.І. Терен<sup>1,2</sup>, Ю.Д. Партикевич<sup>1,2</sup>, Р.А. Грицик<sup>1</sup><sup>1</sup>Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра онкології,  
м. Івано-Франківськ, Україна<sup>2</sup>Комунальне некомерційне підприємство «Прикарпатський клінічний онкологічний центр  
Івано-Франківської обласної ради»

ORCID ID: 0009-0008-5659-422X, e-mail: teren@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0003-1166-5940, e-mail: yura.doc.mymail@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-3592-2606, e-mail: grytsyk95@gmail.com

**Резюме.** Оцінка лікувального патоморфозу є вагомим показником у цілому для визначення ефективності використаного лікування в доопераційному періоді та покращення резектабельності солідних пухлин епітеліального походження з локалізацією в ободовій кишці. Метою дослідження – вивчення ефективності внутрішньовенного введення 5-фторурацилу й одночасного крупнофракційного опромінення пухлини в неoad'ювантному режимі у хворих на резектабельний рак ободової кишки. Застосування хіміопроменевого компонента лікування на доопераційному етапі має певні впливи на структуру пухлинного осередку та викликає множинні парціальні некрози в пухлині, а також незворотні зміни в ній, що сприяє надалі абластичності проведення оперативного втручання, зменшує ризик місцевого рецидиву захворювання та покращує резектабельність пухлинного процесу.

**Мета.** Вивчення особливостей лікувального патоморфозу, зумовленого неoad'ювантною хіміопроменевою терапією у хворих на місцево поширений рак ободової кишки на базі КНП «ПКОЦ ІФ ОР».

**Матеріали та методи.** Групу спостережень становили 90 хворих на місцево поширений рак ободової кишки (РОК).

Усі хворі розподілені на групи таким чином: I група – хворі на місцево поширений РОК, які отримували курс неoad'ювантною хіміопроменевою терапією (НеоАХПТ) з наступним хірургічним лікуванням (ХЛ) і ад'ювантною хімотерапією (АХТ) за показами, – 43 пацієнти;

II група – хворі на місцево поширений РОК, яким проведено хірургічне лікування й АХТ за показами, – 47 пацієнтів.

**Результати.** Зіставлення морфологічних проявів лікувального патоморфозу з клінічними даними показало, що ступінь їхньої вираженості співпадала з об'єктивно реєстрованим клінічним ефектом, тобто за морфологічними ознаками постало за можливе судити про чутливість пухлини до передопераційного хіміопроменевого лікування.

**Висновки.** Обов'язкове морфологічне дослідження злоякісних пухлин ободової кишки дозволило узагальнити отримані результати аналізу їх лікувального патоморфозу за структурними ознаками девіталізації пухлинних клітин наявності, зокрема, патологічних мітозів для визначення ефективності неoad'ювантних (передопераційних) методів терапії хворих на місцево поширений рак ободової кишки.

**Ключові слова:** рак ободової кишки, неoad'ювантне хіміопроменеве лікування, лікувальний патоморфоз, аденокарцинома, неoad'ювантна хімотерапія, ад'ювантна хімотерапія, гістологічне дослідження, 5-фторурацил.

**Вступ.** Аналіз стану ураження населення злоякісними новоутворами в розрізі загального показника захворюваності в Україні показав: однією з найпоширеніших пухлин (п'яте місце в структурі захворюваності згідно з канцер-реєстром є колоректальний рак – 58% всіх злоякісних пухлин, і зокрема, рак ободової кишки (РОК), захворюваність на який останніми роками невідомо зростає. Так, в Україні в структурі смертності від злоякісних новоутворень колоректальний рак посідає одне із провідних місць після раку легень, раку шлунка й молочної залози та складає 41,2 на 100 000 чол. населення. Прийнятий в якості стандарту метод хірургічного лікування РОК із наступною хімотерапією в більшості випадків не гарантує

запобігання місцевого рецидиву або виникнення віддалених метастаз [1]. В літературі наявні окремі публікації стосовно застосування променевої терапії у хворих на колоректальний рак на доопераційному етапі як в режимі крупнофракційного, так і звичайного фракціонування [2, 3, 4]. Застосування хімотерапії в неoad'ювантному режимі також застосовували в клінічній практиці [2, 3]. Проте узагальнених рекомендацій щодо доцільності та безпечності поєднаного застосування хіміопроменевої терапії в неoad'ювантному режимі не було. Хіміо- та променева терапії можуть діяти на різних рівнях [5, 6]. Зокрема, запропонована Velka C. і співробітниками концепція просторової взаємодії вважає, що хімотерапія та опромінення

діють на пухлину в різних частинах організму. Так, хіміотерапію використовують для знищення віддалених мікрометастаз, а радіотерапія діє локально на пухлину.

Спираючись на фундаментальні дослідження стосовно поєднаного застосування хіміотерапії і опромінювання при раку прямої кишки, яка є структурною часткою товстої кишки, ми вирішили застосувати подібну методiku для лікування хворих на рак ободової кишки. Однак у доступній літературі не знайшли аналогів такого підходу до лікування хворих з II – III стадіями раку ободової кишки. Морфологічний метод дослідження постає достовірним критерієм оцінки ефективності променевої та цитостатичної терапії, що забезпечує можливість динамічного спостереження за станом пухлини на різних етапах лікування [7, 8].

**Метою** дослідження було вивчення особливостей лікувального патоморфозу, зумовленого неoad'ювантною хіміопроменевою терапією у хворих на місцево поширений рак ободової кишки дослідження на базі КНП «ПКОЦ ІФ ОР».

**Матеріали і методи.** Групу спостережень становили 90 хворих на місцево поширений рак ободової кишки (РОК), обстеження та базове лікування здійснювали згідно з Протоколом надання медичної допомоги хворим із РОК – Наказ МОЗ України.

Діагноз раку ободової кишки виставляли на підставі гістологічного дослідження біопсійного матеріалу пухлини, поширення об'ємного процесу класифікували за системою TNM за класифікацією міжнародного протиракового товариства.

До й після лікування за стандартною методикою проводили обов'язкове морфологічне дослідження біопсійного й операційного матеріалу. Гістологічне – виконували в гістологічній лабораторії клінічного онкоцентру. Серійні парафінові зрізи товщиною 5 мкм виготовляли на ротаційному мікромомі та за методом Ван Гізона; клітинні імунні інфільтрати в стромі вивчали при забарвленні за Уна-Паппенгеймом, нейтральні мукополісахариди визначали за інтенсивністю ШИК-реакції, слиз виявляли при забарвленні муцикарміном, базальні мембрани – при імпрегуванні сріблом за Гоморі, глікозаміноглікани виявляли толуїдиновим синім. Також оцінювали ступінь лікувального патоморфозу шляхом кількісної оцінки морфологічних змін у паренхімі пухлини після лікувальних впливів. Результати висновків проводили на основі морфометричних досліджень, які виконували за допомогою окулярної сітки в серійних препаратах із підрахунком питомих об'ємів клітин пухлини, некрозу, судин, колагенових волокон, стромі й імунноклітинних інфільтратів у ній із розрахунку на відсоток.

Залежно від послідовності лікувальних методик усіх хворих розподілено на групи таким чином: I група – хворі на місцево поширений РОК, які отримували курс неoad'ювантною хіміопроменевою терапією (НеоАХПТ) надалі з хірургічним лікуванням (ХЛ) і ад'ювантною хіміотерапією (АХТ) за показами, – 43 пацієнти;

II група – хворі на місцево поширений РОК, яким проведено хірургічне лікування та АХТ за показами, – 47 пацієнтів.

Критеріями залучення хворих у дослідження були первинно нелікований рак ободової кишки з

гістологічно підтвердженим діагнозом, I-III стадія захворювання; обов'язковою була письмова згода пацієнта на проведення апробованих методів лікування.

Критеріями незадіювання хворих були: такі складники: вік понад 65 років, первинно множинне ураження товстої кишки; ускладнений перебіг РОК (повна кишкова непрохідність, перфорація, наявність параколічного абсцесу, анемія 3-го ступеня, виражена кахексія); супутня патологія, що суттєво впливає на стан хворого (тяжкі порушення ритму та провідності, серцева недостатність ІІБ-ІІІ за класифікацією М. Д. Стражеска та В. Х. Василенка (ІІІ-ІV ФК NYHA), цукровий діабет чи порушення толерантності до вуглеводів, тяжка супутня патологія, що здатна змінити фармакокінетику й фармакодинаміку препаратів; віддалене проживання, що утруднює регулярне обстеження хворого.

Усього обстежено 90 хворих на РОК. Характеристика пацієнтів за віком і статтю представлена в табл. 2.1. Середній вік обстежених становив  $53,21 \pm 0,96$  років, зокрема в чоловіків –  $51,67 \pm 1,76$  років, і в жінок –  $54,95 \pm 1,09$  ( $p > 0,05$ ). Резектабельний РОК найчастіше діагностували в пацієнтів у віці 50-59 років ( $38,90 \pm 8,24\%$ ). Гендерних відмінностей у частоті виявлення резектабельного РОК ми не встановили (в чоловіків частота виявлення –  $42,22 \pm 8,01\%$ , у жінок –  $57,78 \pm 6,85\%$ ,  $p > 0,05$ ). За статевою ознакою хворі I групи розділилися таким чином: чоловіків було 13 ( $30,23 \pm 12,74\%$ ), жінок – 30 ( $69,77 \pm 8,38\%$ ). Середній вік чоловіків становив  $43,85 \pm 2,97$  років, жінок –  $54,77 \pm 1,49$ .

У нашій вибірці переважали особи працездатного віку (тобто жінки до 55 років і чоловіки до 60 років). Частка хворих, що не досягли пенсійного віку, відповідно, становила  $71,11 \pm 5,67\%$  проти  $28,89 \pm 8,89\%$  осіб пенсійного віку.

Неoad'ювантна хіміопроменева (НеоАХПТ) терапія у хворих на РОК охоплювала: довенне введення 5-ФУ ( $500 \text{ мг/м}^2$ ) краплинно з тривалістю інфузії 2 години; через 4 години – сеанс передопераційного опромінення пухлини на гамма-терапевтичній установці «Рокус» дозами по 5 Гр. Також ми використовували 5-фторурацил виробництва фірми «ЕБЕВЕ» (Австрія). Блоки доопераційної хіміопроменевої терапії виконували щоденно 5 днів поспіль. При цьому хворий отримував від 3,2 до 5,0 Гр 5-ФУ та променевою терапією до сумарної дози 25 Гр.

Обов'язковою програмою лікування місцево поширених злоякісних процесів ободової кишки є ад'ювантна хіміотерапія (АХТ) при наявності метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів із використанням циклів стандартної хіміотерапії першої лінії з залученням препаратів оксалиплатину та тривалої інфузії фторурацилу або прийомом капєцитабіну в упродовж 2 тижнів поспіль – наведені схеми FOLFOX або XELOX.

**Результати і обговорення.** Вивчення морфологічного субстрату пухлинної тканини є важливим компонентом у визначенні тактики лікування, ефективності проведеної терапії. В таблиці 1 приведено розподіл пацієнтів із патологією товстої кишки після проведеного хіміопроменевого лікування з урахуванням гістологічних типів пухлин.

Таблиця 1

## Розподіл обстежених хворих на місцево поширений рак ободової кишки залежно від гістологічної будови пухлин

групи		I група (НеоАХПТ)		II група (ХЛ)		Усього	
		n	%	n	%	n	%
Аденокарцинома		37	86,05±5,38	43	91,92±4,06	80	88,89±3,31
із них	G1	28	65,12±7,27	21	44,69±7,25	49	54,44±5,25
	G2	7	16,27±5,63	15	31,91±6,80	22	24,44±4,53
	G3	1	2,33±2,30	6	12,78±4,87	7	7,78±2,82
	G4	1	2,33±2,30	1	2,13±2,11	2	2,22±1,55
Муцинозний рак		5	11,63±4,89	3	6,38±3,56	8	8,89±3,00
Перснеподібно-клітинний рак		1	2,33±2,30	1	2,13±2,11	2	2,22±1,55
Усього		43	100,00	47	100,00	90	100,00

- Примітки:**
1. n – абсолютна кількість хворих;
  2. % – відсоток до кількості осіб;
  3. G1 – високодиференційована аденокарцинома;
  4. G2 – помірнодиференційована аденокарцинома;
  5. G3 – низькодиференційована аденокарцинома;
  6. G4 – недиференційована аденокарцинома.

Гістологічна будова та ступінь диференціації пухлин ободової кишки мала важливе прогностичне значення, тому в пухлинах ми помічали ступінь диференціювання (високо-, помірно- і низько диференційована аденокарцинома), глибину інвазії пухлини, наявність чіткої межі пухлинного росту. Іноді визначення гістологічного типу рака було утрудненим завдяки наявності в пухлині ділянок, що мали різну будову. В тих пухлинах, де компоненти різної будови містили приблизно однаковий вміст, пріоритетним вважали гістологічну будову з більш низьким ступенем клітинного диференціювання.

Розподіл хворих за гістологічною будовою пухлин у групах наведений у табл. 1.

Гістологічно вибірка пацієнтів обох груп є рівномірною, статистично значущого розходження гістологічної структури пухлин ободової кишки для хворих контрольної та дослідної груп не виявлено ( $p > 0,05$ ), що дозволило уніфікувати методи лікування та надалі порівняти отриманий результат лікування.

У дослідженнях біоптатах пухлини, виконаних при фіброколоноскопії, спостерігали аденокарциному різного ступеня диференціювання (G1, G2, G3) та слизоутворювальний рак. Гістологічна картина їх була типовою (рис. 1).

Специфічність хіміопроменевого патоморфозу визначається на тканинному рівні й характеризується зміною структури пухлини, тому прояви цих метаморфоз обумовлені гістологічною будовою пухлини, її гістогенезом і ступенем диференціювання. Характер змін на клітинному рівні (зміна ядер, внутрішньоядерних субстанцій, цитоплазми) більш однотипний, не залежно від гістологічної градації новоутворення.

Найчастішими проявами в досліджуваній групі із використанням доопераційної хіміопроменевої терапії у взірцях тканини спостерігали альтеративні зміни в пухлинній паренхімі та відзначали звирозуміння та на поверхні розростання грануляційної тканини. Вираженість альтеративних процесів мала різні ступені проявів.

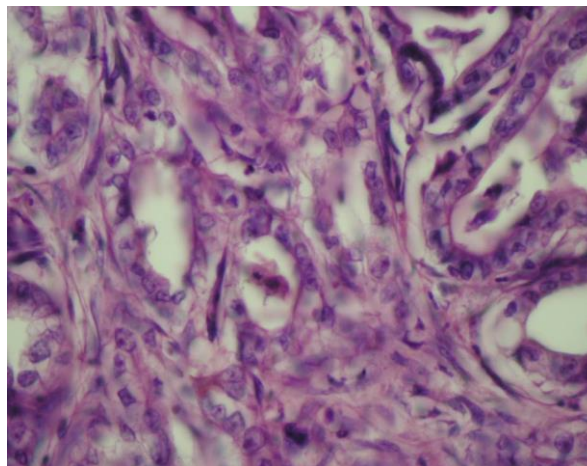
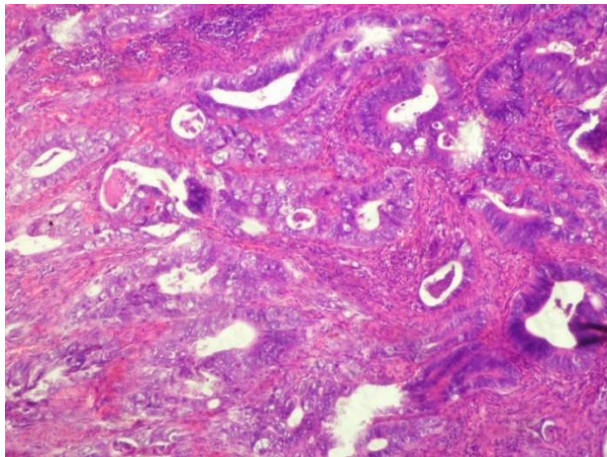


Рис. 1. Мікрофотографія пухлини ободової кишки, біопсія виконана інтраопераційно. X 100.

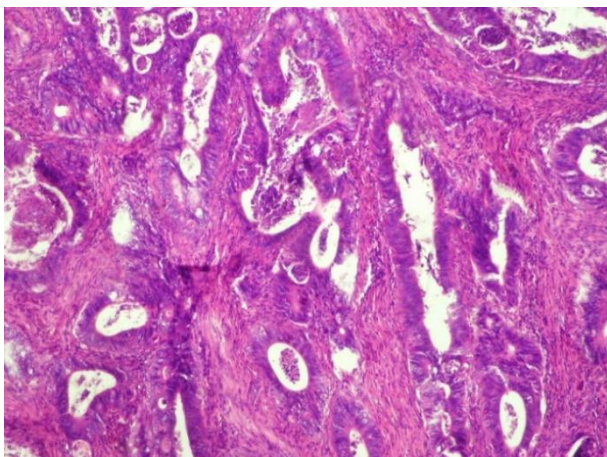
У частини випадків спостерігали різкі вогнищеві дистрофічні зміни пухлинних клітин (рис. 2), які характеризувались різною величиною пухлинних клітин і спотворенням їхньої форми, зміни забарвлення та характерних модифікацій цитоплазми, стирання меж між пухлинними клітинами. Помітне збільшення ядер клітин, що призводило до збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення. У більшості хворих I групи з доопераційною хіміопроменевою терапією лікувальний патоморфоз характеризувався дистрофічними змінами дифузного характеру в клітинах, порушенням клітинної полярності, стиранням меж між пухлинними клітинами й поєднанні їх між собою та перетворення цих пухлинно змінених клітин із високоциліндричних в округлі полігональні. Протоплазма пухлинних клітин ставала слабо розвинутою, що свідчить про зниження кількості ДНК і РНК. Великі зміни відбуваються і в ядрах. У більшості з них хроматин стає волокнистим, у зв'язку з цим ядра погано сприймають забарвлення гематоксином і мають вигляд дуже світлих. Контури ядер стають розмитими, внаслідок чого останні зливаються з протоплазмою. Мітотична активність пухлинної тканини в порівнянні з

такою до лікування різко зменшується, мітози мають спотворений характер.



**Рис. 2.** Зображено різку дистрофію пухлинної клітини. x100

В інших випадках у тканинних препаратах хворих із групи доопераційної хіміопроменевої терапії відзначали некроз клітин у ракових комплексах із накопиченням клітинного детриту в їхньому просвіті. Таким чином, збільшувався розмір клітин (рис. 3).



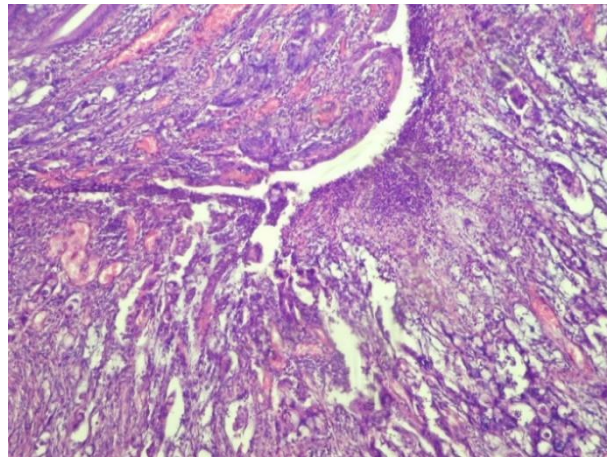
**Рис. 3.** Ділянки некрозу та накопичення клітинного детриту в просвіті залоз. x 100.

Наступним етапом загибелі пухлинної паренхіми постає розрив ракових комплексів із випадінням клітинного детриту в строму з перифокальним запаленням і мікроабсцедуванням (рис. 4). У більшості клітин впадали у вічі вогнищеві ділянки некрозу пухлинної тканини, розмір яких коливається від 20% до 90% площі новоутворення. Пухлинна тканина представлена накопиченням клітин, котрі нагадують тіні (рис.5).

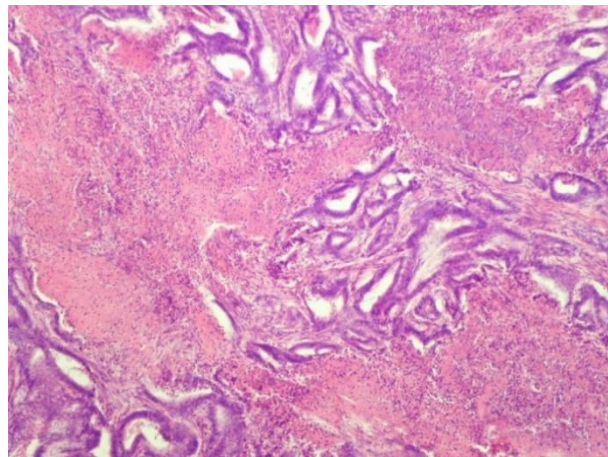
У частині випадків комплекси пухлинних клітин на тлі різких дистрофічних змін і некробіозу були оточені клітинними лімфогістіоцитарними інфільтраціями, частково з домішкою плазматичних клітин (рис.6).

В інфільтратах помічені гігантські багатоядерні клітини за типом чужорідних тіл (рис. 7). Це свідчить про те, що за процесом альтерації послідовно відбувається процес фагоцитозу загиблих пухлинних клітин макрофагами. В стромі пухлин виражені

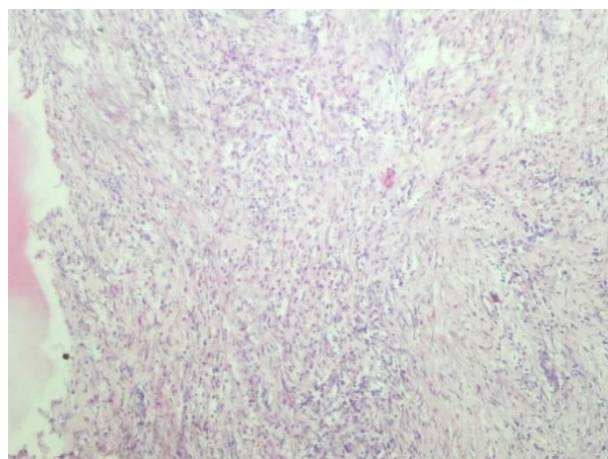
розлади кровотворення на кшталт повнокрів'я, парезу судин і явищ стазу.



**Рис. 4** Ділянки некрозу з мікроабсцедуванням. X 100.

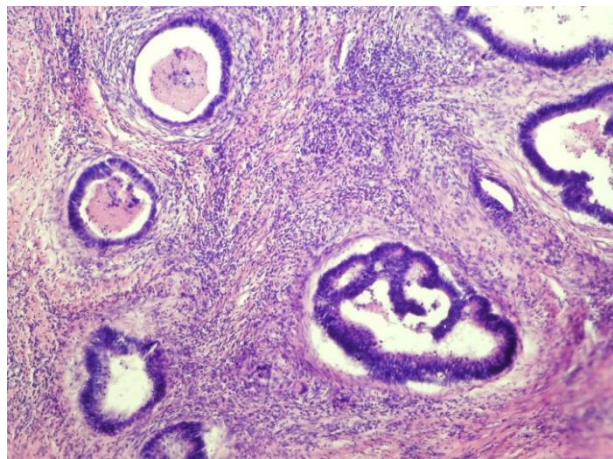


**Рис. 5** Некроз 50 % пухлини. x 500.



**Рис. 6** Плазматичні клітини в інфільтраті. x 500.

Відзначали питому вагу судин, які знаходилися в стані фібриноідного некрозу стінки. Внаслідок цього строма змінюється та стає набряклою та розволкненою. Це призводило до клітинної дифузної інфільтрації строми. Але в частці випадків навколо патологічно змінених і загиблих пухлинних комплексів чітко помітне розростання грануляційної тканини.



**Рис.7.** Розростання строми у вигляді кілець навколоклітинних комплексів раку, запалення в стромі з наявністю гігантських клітин інорідних тіл. X 500.

Впадали у вічі початкові фіброзні зміни строми, таким чином, пояснюється формування кільцеподібних завихрень колагенових волокон навколо комплексів пухлинних клітин. У частині досліджуваних випадків лікувального патоморфозу помітне відкладання мікрокальцинатів на місці комплексів злоякісної пухлини, які загинули.

Зіставлення морфологічних проявів лікувального патоморфозу з клінічними даними показало, що ступінь їхньої вираженості співпадав із об'єктивно реєстрованим клінічним ефектом, тобто за морфологічними ознаками постало можливим судити про чутливість пухлини до передопераційного хіміопроменевого лікування. Схема доопераційного лікування, яку ми досліджували, охоплювала компонент крупнофракційного опромінення з наступним швидким (на 6-ий день) видаленням пухлини. Тому променевий патоморфоз оцінювали на клітинному рівні. В досліджуваному патологічному матеріалі спостерігали такі прояви, як дистрофію та поліморфізм клітин, зниження мітотичної активності. Ці метаморфози наявні також на тканинному рівні, оскільки за цей час чіткіше помітні зміни будови пухлини.

Таким чином, ми помітили значні дистрофічні, некробіотичні та некротичні зміни пухлинної паренхіми під дією передопераційної хіміопроменевої терапії, що свідчить про зниження пухлинної маси. Крім цього, описані розлади кровообігу передбачають сповільнення кровообігу, що, ймовірно, призводить до більшої абластичності оперативного втручання.

#### Висновки.

1. Обов'язкове морфологічне дослідження злоякісних пухлин ободової кишки дозволило узагальнити отримані результати аналізу їх лікувального патоморфозу за структурними ознаками девіталізації пухлинних клітин наявності, й зокрема, патологічних мітозів для визначення ефективності неoad'ювантних (передопераційних) методів терапії хворих на місцево поширений рак ободової кишки.
2. При неoad'ювантному лікуванні хворих на місцево поширений рак ободової кишки шляхом доведення введення 5-фторурацилу призводить до

множинних парціальних некрозів пухлини, а завдяки дистанційному  $\gamma$ -опроміненню – до субтотальних і тотальних незворотніх змін пухлини, що дозволяє забезпечити абластичність радикального оперативного втручання.

#### References.

1. Fedorenko ZP, Gulak LO, Mykhailovych YuY, Horokh EL, Ryzhov AYU, Sumkina OV, Kutsenko LB. Cancer in Ukraine, 2018–2019. Morbidity, mortality, performance indicators of the oncology service. In: Kolesnik OO., editor. Bulletin of the National Chancery Register of Ukraine. Kyiv; 2020; 21:101. [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_21/index.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_21/index.htm)
2. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Silva e Sousa AH, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240:711-7; discussion 717-718.
3. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, Petrelli NJ, Allegra CJ, Sharif S, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol*. 2014 Jun 20;32(18):1927-34. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.7753>
4. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jun;13(6):579-88. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70116-X
5. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Mar 29;378(13):1177-88. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713709>
6. Iveson T, Sobrero AF, Yoshino T, Sougklakos I, Ou F-S, Meyers JP, et al. Prospective pooled analysis of four randomized trials investigating duration of adjuvant (adj) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months {m}) for patients (pts) with high-risk stage II colorectal cancer (CC). *J Clin Oncol*. 2019;37(15):3501. DOI: [https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.3501](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3501)
7. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer 2017;1032. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-40618-3>
8. Jiang W, Feng MY, Dong XY, Dong SM, Zheng JX, Liu XM, et al. Risk factor analysis on anastomotic leakage after laparoscopic surgery in rectal cancer patient with neoadjuvant therapy and establishment of a nomogram prediction model. 2019;22(8):748-54.

UDC 616.351-006-022-089

**RESULTS OF THE STUDY OF THERAPEUTIC  
PATHOMORPHOSIS OF MALIGNANT  
EPITHELIAL TUMORS IN PATIENTS WITH LO-  
CALLY ADVANCED RESECTABLE COLON  
TUMORS UNDER PREOPERATIVE  
CHEMORADIATION INDUCTION**T. I. Teren<sup>1,2</sup>, Yu. D. Partykevych<sup>1,2</sup>, R. A. Hrytsyk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Ivano-Frankivsk National Medical University,  
Department of Oncology, Ivano-Frankivsk, Ukraine*  
<sup>2</sup>*Municipal Non-Profit Enterprise "Prykarpattya Clinical  
Oncology Center of the Ivano-Frankivsk Regional  
Council"*

ORCID ID: 0009-0008-5659-422X,

e-mail: teren@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0003-1166-5940,

e-mail: yura.doc.mymail@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-3592-2606,

e-mail: grytsyk95@gmail.com

**Abstract.** The assessment of therapeutic pathomorphosis is a significant indicator for determining the effectiveness of preoperative treatment and improving the resectability of solid epithelial tumors localized in the colon. The study aimed to evaluate the efficacy of intravenous 5-fluorouracil administration combined with concurrent large-fraction irradiation of the tumor in a neoadjuvant regimen for patients with resectable colon cancer. Trusting the results of therapeutic pathomorphosis assessment, which is a reliable criterion for determining the effectiveness of chemoradiotherapy, certain conclusions can be drawn about the appropriateness of this combination of therapeutic methods. The use of a chemoradiotherapy component in the preoperative stage has specific impacts on the structure of the tumor site, causing multiple partial necroses in the tumor, as well as irreversible changes, facilitating ablative surgical intervention, reducing the risk of local recurrence, and improving the resectability of the tumor process.

**Objective.** To study the characteristics of therapeutic pathomorphosis induced by neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced colon cancer based at the Municipal Non-Profit Enterprise "Ivano-Frankivsk Regional Clinical Oncology Center".

**Materials and Methods.** The observation group consisted of 90 patients with locally advanced colon cancer (LACC). Examination and basic treatment were conducted according to the Protocol for Providing Medical Care to Patients with LACC, approved by the Ministry of Health of Ukraine. Depending on the sequence of therapeutic methods, all patients were divided into the following groups: Group I included patients with locally advanced LACC who received a course of neoadjuvant chemoradiotherapy (NeoCRT) followed by surgical treatment (ST) and adjuvant chemotherapy (ACT) as indicated – 43 patients; Group II included patients with locally advanced LACC who underwent surgical treatment and ACT as indicated – 47 patients.

**Results.** The comparison of morphological manifestations of therapeutic pathomorphosis with clinical data showed that the degree of their expression matched the objectively registered clinical effect, i.e., it was possible to judge the tumor's sensitivity to preoperative chemoradiotherapy based on morphological features.

Thus, we noted significant dystrophic, necrobiotic, and necrotic changes in the tumor parenchyma under the influence of preoperative chemoradiation therapy, which indicates a decrease in tumor mass. In addition, the described disorders of blood circulation involve a slowdown in blood circulation, which probably leads to greater ablasticity of surgical intervention.

**Conclusions.** Mandatory morphological examination of malignant colon tumors allowed summarizing the results of the analysis of their therapeutic pathomorphosis based on structural signs of tumor cell devitalization, including the presence of pathological mitoses, to determine the effectiveness of neoadjuvant (preoperative) methods of therapy for patients with locally advanced colon cancer. Neoadjuvant treatment of patients with locally advanced colon cancer by intravenous administration of 5-fluorouracil leads to multiple partial necroses of the tumor, and remote  $\gamma$ -irradiation results in subtotal and total irreversible changes in the tumor, ensuring ablative radical surgical intervention.

**Keywords:** colon cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, therapeutic pathomorphosis, adenocarcinoma, neoadjuvant chemotherapy, adjuvant chemotherapy, histological examination, 5-fluorouracil.

Стаття надійшла в редакцію 24.05.2024 р.

Стаття прийнята до друку 20.06.2024 р.