



ФГБУ "НМИЦ онкологии"
МИНЗДРАВА РОССИИ

ISSN 2686-9039 (Online)

Южно-Российский онкологический журнал

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ

South Russian Journal of Cancer

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL

ТОМ
vol. **5** № **4/2024**

www.cancersp.com

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ Южно-Российский онкологический журнал

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук.

«Южно-Российский онкологический журнал» – ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал. Профессиональное медицинское издание, в котором отражаются результаты актуальных исследований по тематике публикаций: диагностика и лечение онкологических заболеваний, вопросы канцерогенеза и молекулярной онкологии, новые лекарственные средства и технологии. Основан в 2019 г.

Цель журнала:

- Способствовать развитию онкологической медицины Юга России и внедрению её достижений в практику.
- Качественный опубликованный контент, включающий последние и заслуживающие доверия научные труды, исследования или работы по проблемам онкологии.

Задачи журнала:

- Популяризация современных достижений онкологической службы на Юге России;
- Содействие обмену опытом и передаче передовых знаний между специалистами;

- Информирование читателей о результаты крупных медицинских форумов;
- Предоставление ученым возможности опубликовать результаты своих исследований;
- Достижение международного уровня в научных публикациях;
- Продвижение журнала на международном и российском рынках;
- Привлечение внимания к актуальным, перспективным и интересным направлениям научных исследований, связанных с тематикой журнала;
- Привлечение авторитетных национальных и международных авторов высокого уровня;
- Расширение состава редакционной коллегии и рецензентов путем привлечения известных экспертов из России и других стран;
- Обеспечение полнотекстового доступа к научным статьям и повышение доступности и открытости журнала в России и за рубежом;
- Повышение импакт-фактора журнала.

Журнал принимает к публикации: результаты оригинальных исследований, обзоры литературы, описание клинических случаев.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Кит Олег Иванович,
академик РАН, д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Максимов Алексей Юрьевич,
д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Дженкова Елена Алексеевна,
д.б.н., проф., ученый секретарь, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

КОРРЕКТОР

Богданова Дина Петровна

ДИЗАЙНЕР

Ходосов Сергей Иванович,
Типография П-Центр, Москва, Россия

Издатель и учредитель:

Автономная некоммерческая организация
«Перспективы онкологии» (АНО «Перспективы онкологии»)

Адрес редакции и издателя:
344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63, литер Г, комната 1
E-mail: edition@cancersp.com, info@cancersp.com
Телефон: +7 (903) 547-04-62, +7 (863) 295-53-62
Сайт: www.cancersp.com
Для корреспонденции: 111555, Москва, а/я 3

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 28.10.2019 г.,
ЭЛ № ФС 77-80665 – сетевое издание.
Периодичность: 4 номера в год.

Опубликовано 12.12.2024

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Балдуева Ирина Александровна,
д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Владимирова Любовь Юрьевна,
д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Енгбарян Марина Александровна,
д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Златник Елена Юрьевна,
д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Иванов Сергей Анатольевич,
проф. РАН, д.м.н., МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

Каприн Андрей Дмитриевич,
академик РАН, д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Костин Андрей Александрович,
чл.- корр. РАН, д.м.н., проф., ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», ФГБУ «НМИЦ радиологии», Москва, Россия

Семиглазова Татьяна Юрьевна,
д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Снежко Александр Владимирович,
д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Солдаткина Наталья Васильевна,
д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Солдатов Александр Владимирович,
д.ф.-м.н., проф., директор, ФГАУ ВО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, Россия

Хитарьян Александр Георгиевич,
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «РостГМУ», ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», Ростов-на-Дону, Россия

Шкурят Татьяна Павловна,
д.б.н., проф., ФГАУ ВО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, Россия

Журнал открытого доступа, весь контент находится в свободном доступе бесплатно для пользователя или учреждения. Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

За достоверность сведений, указанных в рекламных объявлениях, ответственность несут рекламодатели.

Точка зрения редакции может не совпадать с мнением авторов.

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL
South Russian Journal of Cancer

The journal is included in the list of peer reviewed scientific journals and publications recommended by the Higher Attestation Commission of the Russian Federation for publishing the main scientific results of dissertations for the degree of candidate and Doctor of Sciences.

The "South Russian Journal of Cancer" is a quarterly scientific and practical peer-reviewed journal. A professional medical publication that reflects the results of current research on the subject of publications: diagnosis and treatment of oncological diseases, issues of carcinogenesis and molecular oncology, new medicines and technologies. It was founded in 2019.

The purpose of the journal:

- To promote the development of oncological medicine in the South of Russia and the implementation of its achievements in practice.
- High-quality published content that includes the latest and trustworthy scientific papers, research or work on oncology issues.

Tasks of the journal:

- Popularization of modern achievements of the oncological service in the South of Russia;
- Facilitating the exchange of experience and transfer of advanced knowledge between specialists;
- Informing readers about the results of major medical forums;
- Giving scientists the opportunity to publish the results of their research;
- Achieving an international level in scientific publications;

EDITOR-IN-CHIEF

Oleg I. Kit,

Academician of the RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Aleksei Yu. Maksimov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

EXECUTIVE SECRETARY

Elena A. Dzhenkova,

Dr. Sci. (Biol.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

PROOFREADER

Dina P. Bogdanova

DESIGNER

Sergei I. Khodosov,

Printed by "P-Center", Moscow, Russia

Founder and Publisher:

Autonomous Non-profit Organization "Perspectives of Oncology" (ANO "Perspectives of Oncology")

Editorial and publisher address:

63, G, room 1, 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russia
 E-mail: edition@cancersp.com, info@cancersp.com
 Phone: +7 (903) 547-04-62, +7 (863) 295-53-62
www.cancersp.com
 For correspondence: 111555, Moscow, PO box 3

An open access journal, all content is freely available for free to the user or institution. This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Advertisers are responsible for the accuracy of the information provided in the advertisements. The editorial board's point of view may not coincide with the authors opinion.

The journal is registered at the Roskomnadzor on 28.10.2019, EL No. FS 77-80665 – online.
 Frequency: 4 issues per year.

Published 12.12.2024

- Promotion of the magazine on the international and Russian markets;
- Drawing attention to relevant, promising and interesting areas of scientific research related to the journal's subject matter;
- Involvement of reputable national and international high-level authors;
- Expansion of the editorial board and reviewers by attracting well-known experts from Russia and other countries;
- Providing full-text access to scientific articles and increasing the accessibility and openness of the journal in Russia and abroad;
- Increasing the impact factor of the journal.

The journal accepts for publication:

the results of original research, literature reviews, and descriptions of clinical cases.

The journal "South Russian Journal of Cancer" is part of the core of the RSCI in the Russian Science Citation Index on the Web of Science platform and is presented in the following scientometric databases and reference publications: RSCI (Russian Science Citation Index), Scientific Electronic Library E-library, CyberLeninka, DOAJ, Scilit, Mendeley, Research4life, Google Scholar, Wikidata, Internet Archive.

EDITORIAL BOARD

Irina A. Baldueva,

Dr. Sci. (Med.), N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

Lyubov Yu. Vladimirova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Marina A. Engibaryan,

Dr. Sci. (Med.), National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Elena Yu. Zlatnik,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Sergei A. Ivanov,

Prof. RAS, Dr. Sci. (Med.), A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia

Andrey D. Kaprin,

Academician of the RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Radiological Centre, P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Andrey A. Kostin,

Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia, National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Tatyana Yu. Semiglazova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

Aleksandr V. Snezhko,

Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Natalya V. Soldatkina,

Dr. Sci. (Med.), National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Aleksandr V. Soldatov,

Dr. Sci. (Phys.-Math.), Prof., Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

Aleksandr G. Khitryan,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University, Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine", Rostov-on-Don, Russia

Tatyana P. Shkurat,

Dr. Sci. (Biol.), Prof., Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
СТАТЬИ

Применение внутривенной радионуклидной терапии радия хлоридом [^{223}Ra] у пациентов с костными метастазами кастрационно-резистентного рака предстательной железы
О. И. Кит, Н. А. Максимова, М. А. Гусарева, А. Н. Шевченко, М. С. Зинькович, М. Г. Ильченко, К. П. Бойко, А. В. Фаенсон, С. Н. Димитриади, Л. Я. Розенко 6

Изучение экспрессии E-кадгерина при немелкоклеточном раке легкого с различным гистологическим строением
Е. Н. Колесников, О. Н. Статешный, Д. А. Харагезов, Э. А. Мирзоян, Т. Г. Айрапетова, А. Г. Милакин, К. Д. Иозефи..... 14

Улучшение отдаленных результатов лечения больных олигометастатическим колоректальным раком путем применения комбинированного подхода
Э. О. Калмыкова, Р. В. Ищенко, О. Ю. Стукалова, Д. А. Филимонов..... 20

Роль регионарной химиотерапии в лечении больных с метакронными метастазами колоректального рака в печени, не контролируемые системной химиотерапией
О. Ю. Стукалова, Р. В. Ищенко, А. А. Поликарпов, А. И. Фармонкулова 29

КЛИНИЧЕСКОЕ
НАБЛЮДЕНИЕ

Случай выполнения бронхопластической операции пациентке пятнадцати лет с редкой аденокистозной карциномой легкого
Д. А. Харагезов, Э. А. Мирзоян, Ю. Ю. Козель, Г. А. Мкртчян, А. А. Антонян, Т. Г. Айрапетова, И. А. Лейман, А. Г. Милакин, О. Н. Статешный..... 38

ОБЗОРЫ

Перспективы применения веществ флавоноидного ряда при фиброзе легкого (обзор экспериментальных исследований)
Е. А. Губарева, А. Л. Семенов..... 46

Роль опухолевых стволовых клеток и иммунного микроокружения в патогенезе рака легкого: механизмы взаимодействия и перспективы исследований
Д. А. Харагезов, А. А. Антонян, Е. Ю. Златник, А. Б. Сагакянц, Э. А. Мирзоян, Т. Г. Айрапетова, И. А. Лейман, А. Г. Милакин, О. Н. Статешный, К. Д. Иозефи, М. А. Хомидов, Э. А. Алексеев..... 58

ЮБИЛЕЙ

Сидоренко Юрий Сергеевич 71

ORIGINAL ARTICLES	Intravenous radionuclide therapy with radium chloride [²²³ Ra] in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer <i>O. I. Kit, N. A. Maksimova, M. A. Gusareva, A. N. Shevchenko, M. S. Zinkovich, M. G. Ilchenko, K. P. Boyko, A. V. Faenson, S. N. Dimitriadi, L. Ya. Rozenko</i> 6	6
	Research on the expression of E-cadherin in lung cancer tumors with different histological structures <i>E. N. Kolesnikov, O. N. Stateshny, D. A. Kharagezov, E. A. Mirzoyan, T. G. Ayrapetova, A. G. Milakin, K. D. Iozefi</i> 14	14
	Improvement of long-term treatment results in oligometastatic colorectal cancer patients by using a combined approach <i>E. O. Kalmykova, R. V. Ishchenko, O. Yu. Stukalova, D. A. Filimonov</i> 20	20
	Main aspects of personalized approach to the treatment of patients with chemotherapy resistant metastatic colorectal cancer <i>O. Yu. Stukalova, R. V. Ishchenko, A. A. Polikarpov, A. I. Farmonkulova</i> 29	29
CLINICAL CASE REPORT	A case of a fifteen-year-old patient suffering from rare adenocystic lung carcinoma bronchoplastic surgery <i>D. A. Kharagezov, E. A. Mirzoyan, Yu. Yu. Kozel, G. A. Mkrtchyan, A. A. Antonyan, T. G. Ayrapetova, I. A. Leyman, A. G. Milakin, O. N. Stateshny</i> 38	38
REVIEWS	Prospects for the use of flavonoid substances in pulmonary fibrosis (review of experimental studies) <i>E. A. Gubareva, A. L. Semenov</i> 46	46
	The role of tumor stem cells and the immune microenvironment in the pathogenesis of lung cancer: mechanisms of interaction and research prospects <i>D. A. Kharagezov, A. A. Antonyan, E. Yu. Zlatnik, A. B. Sagakyants, E. A. Mirzoyan, T. G. Ayrapetova, I. A. Leyman, A. G. Milakin, O. N. Stateshny, K. D. Iozefi, M. A. Homidov, E. A. Alekseev</i> 58	58
ANNIVERSARY	Sidorenko Yuri Sergeevich..... 71	71

Применение внутривенной радионуклидной терапии радия хлоридом [223Ra] у пациентов с костными метастазами кастрационно-резистентного рака предстательной железы

О. И. Кит, Н. А. Максимова, М. А. Гусарева, А. Н. Шевченко, М. С. Зинькович, М. Г. Ильченко[✉], К. П. Бойко, А. В. Фаенсон, С. Н. Димитриади, Л. Я. Розенко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ maria_ilchenko80@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка клинической безопасности и эффективности применения радия-223 у пациентов с костными метастазами кастрационно-резистентного рака предстательной железы (РПЖ).

Материалы и методы. В исследование включены сведения о 15 пациентах с костными метастазами кастрационно-резистентного РПЖ в возрасте от 58 до 81 года, средний возраст $67,2 \pm 6,5$ года, обследованных и получивших полный курс лечения из 6 внутривенных радиотерапий препаратом радия хлорида [223Ra] на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Функциональное состояние большей части пациентов (73,3 %) соответствовало 1 по шкале ECOG. Перед началом лечения болевой синдром отмечался у 12 (80 %) пациентов.

Результаты. При оценке переносимости радия хлорида было отмечено отсутствие гематологических реакций, таких как анемия и тромбоцитопения. У одного пациента была отмечена кишечная токсичность II степени, которая появилась после 3-го введения и была медикаментозно купирована. Оценка косвенных признаков эффективности проведенного лечения: у 6 человек за время лечения был отмечен рост простатического специфического антигена (ПСА), при этом показатели уровня щелочной фосфатазы находились в пределах нормы, что может говорить об отсутствии костной деструкции. У 8 из 12 человек с болевым синдромом наблюдалось его снижение уже на этапе терапии. У 15 пациентов, получивших полный курс лечения, при контрольном обследовании через 3 месяца были получены следующие результаты: у 8 человек – стабилизация процесса, у 4 человек – улучшение в виде снижения уровня метаболической активности и уменьшение количества метастатических очагов, у 3 пациентов отмечено прогрессирование заболевания с появлением новых метастатических очагов в костях скелета.

Заключение. Радия хлорид показал хорошие результаты в терапии пациентов с костными метастазами кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Низкие уровни токсичности и возможность улучшить качество жизни за счет снижения выраженности болевого синдрома позволяют говорить о перспективности данной лечебной методики.

Ключевые слова: кастрационно-резистентный рак предстательной железы, метастазы в кости, радия хлорида [223Ra], качество жизни

Для цитирования: Кит О. И., Максимова Н. А., Гусарева М. А., Шевченко А. Н., Зинькович М. С., Ильченко М. Г., Бойко К. П., Фаенсон А. В., Димитриади С. Н., Розенко Л. Я. Применение внутривенной радионуклидной терапии радия хлоридом [223Ra] у пациентов с костными метастазами кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Южно-Российский онкологический журнал. 2024; 5(4): 6-13. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-4-1>, <https://elibrary.ru/ohijav>

Для корреспонденции: Ильченко Мария Геннадьевна – к.м.н., научный сотрудник отдела диагностики опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: maria_ilchenko80@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9126-0646>

SPIN: 2856-7946, AuthorID: 734046

ResearcherID: AAT-9807-2020

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола заседания № 7 от 08.08.2022). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось

Конфликт интересов: Кит О. И. является членом редакционной коллегии журнала «Южно-Российский онкологический журнал» с 2019 г., но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли

Статья поступила в редакцию 01.12.2023; одобрена после рецензирования 12.10.2024; принята к публикации 30.10.2024

© Кит О. И., Максимова Н. А., Гусарева М. А., Шевченко А. Н., Зинькович М. С., Ильченко М. Г., Бойко К. П., Фаенсон А. В., Димитриади С. Н., Розенко Л. Я., 2024

Intravenous radionuclide therapy with radium chloride [²²³Ra] in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer

O. I. Kit, N. A. Maksimova, M. A. Gusareva, A. N. Shevchenko, M. S. Zinkovich, M. G. Ilchenko[✉], K. P. Boyko, A. V. Faenson, S. N. Dimitriadi, L. Ya. Rozenko

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ maria_ilchenko80@mail.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. Assessment of clinical safety and effectiveness of radium-223 in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer.

Patients and methods. The study involved materials on 15 patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer aged 58–81 years, with the mean age of 67.2 ± 6.5 years, who were examined and received full treatment with 6 intravenous injections of radium-223 chloride [²²³Ra] at the National Medical Research Centre for Oncology. Most patients (73.3 %) showed ECOG 1 performance status. Pain syndrome before the treatment was registered in 12 (80 %) patients.

Results. Evaluation of the tolerability of radium chloride did not show hematological reactions such as anemia and thrombocytopenia. One patient had grade II intestinal toxicity after the 3rd injection managed with medication. Assessment of indirect signs of the treatment effectiveness demonstrated that 6 people showed an increase in PSA during treatment, while alkaline phosphatase levels were within normal range indicating no bone destruction. 8 of 12 patients with pain syndrome showed its relief during the therapy. The following results were obtained during a follow-up examination after 3 months in 15 patients who received the full treatment course: stabilization in 8 patients; improvement in 4 patients with decreased metabolic activity and lower numbers of metastatic foci; progression with the appearance of new metastatic foci in the bones in 3 patients.

Conclusion. Radium chloride showed good results in the treatment of patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. Low toxicity and improvement in the quality of life by pain relief make this treatment technique promising.

Keywords: castration-resistant prostate cancer, bone metastases, radium chloride [²²³Ra], quality of life

For citation: Kit O. I., Maksimova N. A., Gusareva M. A., Shevchenko A. N., Zinkovich M. S., Ilchenko M. G., Boyko K. P., Faenson A. V., Dimitriadi S. N., Rozenko L. Ya. Intravenous radionuclide therapy with radium chloride [²²³Ra] in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. South Russian Journal of Cancer. 2024; 5(4): 6-13. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-4-1>, <https://elibrary.ru/ohijav>

For correspondence: Maria G. Ilchenko – Cand. Sci. (Med.), MD, Researcher at the Department of Tumor Diagnostics, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: maria_ilchenko80@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9126-0646>

SPIN: 2856-7946, AuthorID: 734046

ResearcherID: AAT-9807-2020

Compliance with ethical standards: the ethical principles presented by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013, were observed in the work. The study was approved by the Committee on Biomedical Ethics at the National Medical Research Centre for Oncology (extract from the protocol of the meeting No. 7 dated 08/08/2022). Informed consent was received from all participants of the study.

Funding: this work was not funded

Conflict of interest: Kit O. I. has been the member of the editorial board of the South Russian Journal of Cancer since 2019, however he has no relation to the decision made upon publishing this article. The article has passed the review procedure accepted in the journal. The authors did not declare any other conflict of interest

The article was submitted 01.12.2023; approved after reviewing 12.10.2024; accepted for publication 30.10.2024

ВВЕДЕНИЕ

В структуре онкологической заболеваемости мужского населения рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место и является одной из лидирующих причин смертности от онкологических заболеваний в мире [1, 2]. В России его доля составляет 15,1 % в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения [1]. За 10 лет в России прирост составил 41,69 %, так в 2021 г. заболеваемость РПЖ выросла по сравнению с 2011 г. почти в 2 раза и достигла 59,24 на 100 тысяч населения [1]. Смертность в России от РПЖ остается высокой, в 2021 г. составляет 19,03 на 100 тысяч населения, прирост за 10 лет – 23,87 % [1]. В России до 50 % пациентов, страдающих раком простаты, обращаются уже с распространенными III–IV стадиями заболевания, на метастатический рак приходится до 18,1 % больных [3, 4]. Пациентам с раком простаты общепринято проводить гормональное лечение в виде максимальной андрогенной блокады, включающей фармакологическую кастрацию. Развитие резистентности к проводимой терапии приводит к прогрессированию заболевания со смертельным исходом. По литературным данным, кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ) развивается в течение 5 лет лечения у 10–20 % больных. В настоящее время сохраняется актуальность вопроса поиска методов преодоления кастрационной резистентности, так как появление метастазов в кости, генерализация процесса сопровождается значительным ухудшением качества жизни больных и повышением общих показателей смертности от рака простаты [2, 5].

Свойство радия хлорида [223Ra] конкурентно связываться с гидроксипатитами кости дает возможность использования его в качестве остеотропного радиофармпрепарата (РФП) при наличии метастатических очагов в костях скелета, сопряженных с повышенной минерализацией кости [6]. Радия хлорид [223Ra] является одобренным препаратом для лечения КРРПЖ с прямым воздействием на очаги при метастатическом поражении костной ткани. Радий-223 признан препаратом выбора у пациентов с КРРПЖ при наличии метастазов в кости 1-й и последующих линий терапии согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (степень рекомендации – высокая) [6, 7] и Национальной сети по борьбе с раком (1-й уровень доказатель-

ности) 2020 г. Поскольку при терапии радия хлоридом [223Ra] наличие висцеральных метастазов является противопоказанием к его применению, следует его применять как можно раньше до их появления. При назначении радия хлорида [223Ra] для диагностики костных метастазов результаты остеосцинтиграфии имеют основополагающее значение, не требующее применения дополнительных методов исследования, таких как компьютерная или магнитно-резонансная томография (МРТ) [6, 8].

Цель исследования: оценка клинической безопасности и эффективности применения радия-223 у пациентов с костными метастазами кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 15 пациентов, получивших терапию препаратом «Ксофиго» радия хлорид [223Ra] на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Средний возраст больных составил 67,2 года (варьировался от 58 до 81 года). Объективный статус большинства пациентов по шкале ECOG соответствовал 1 (73,3 %) [9]. Пациентам проводилась оценка интенсивности боли до лечения и перед каждым курсом радиотерапии по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ: VAS) [6]. ВАШ представляет собой отрезок прямой длиной 10 см. Его начало соответствует отсутствию болевого ощущения – «боли нет», а конечная точка отражает мучительную нестерпимую боль – «невыносимая боль». Линия может быть как горизонтальной, так и вертикальной. Пациенту предлагалось сделать на ней отметку, соответствующую интенсивности испытываемых им в данный момент болей. Расстояние между началом отрезка («боли нет») и сделанной отметкой измеряют в сантиметрах и округляют до целого. Каждый сантиметр на линии соответствует 1 баллу. При отметке до 2 см боль классифицируется как слабая, от 2 до 4 см – умеренная, от 4 до 6 см – сильная, от 6 до 8 см – сильнейшая и до 10 см – невыносимая. На момент начала терапии болевой синдром различной степени выраженности был отмечен у 12 пациентов (80 %). Радий-223 в качестве терапии 1-й линии получали 4 пациента (26,7 %), 2-й линии – 7 человек (46,6 %), 3-й линии – 4 пациента (26,7 %). Все больные получили полный курс радиотерапии – ежемесячные

внутривенные введения радиофармпрепарата радия хлорида [223Ra] в течение 6 месяцев в необходимом объеме [9]. Всего пациентам было выполнено 90 внутривенных радиотерапий препаратом радия хлорида [223Ra].

Раствор радия хлорида [223Ra] – раствор радия в ионной форме активностью 1100 кБк/мл. Удельная активность радия-223 1,9 МБк/нг. Период полураспада радия-223 11,4 дня. На этапах распада радия-223 до стабильного свинца происходит испускание альфа-, бета- и гамма-частиц с величиной энергии альфа-излучения 95,3 % (диапазон энергии 5,0–7,5 МэВ), 3,6 % бета-излучения (диапазон энергии 0,45–0,49 МэВ) и 1,1 % гамма-излучения (диапазон энергии 0,01–1,27 МэВ) [10]. Являясь конкурентом кальция, радий-223, избирательно воздействует на костные метастазы при раке простаты, образуя комплексное соединение с минералом костной ткани гидроксипатитом. Терапевтическое действие обусловлено воздействием альфа-частиц, которые оказывают цитотоксический эффект на клетки опухоли и микроокружения (остеокласты, остеобласты). Высокая энергия альфа-частиц радия хлорида (80 кэВ/мкм) и низкий диапазон действия – менее 100 мкм (менее 10 диаметров клетки) делают лечение безопасным с минимальным повреждением здоровых тканей [10, 11].

В связи с хорошей переносимостью и минимумом побочных эффектов, лечение костных метастазов изотопом радия специальной подготовки не требует. Основное количество выводится через кишечник и около 5 % препарата выводится почками. По этим причинам в день введения мы рекомендовали употреблять продукты, не оказывающие раздражающего действия на слизистую кишечника, и непосредственно перед введением рекомендовали выпить около 1 литра воды для снижения нагрузки на мочевыделительную систему. А также, за несколько дней до введения изотопа, рекомендовали прекратить прием препаратов, содержащих кальций или витамин D из-за возможности его взаимодействия с кальцием и фосфатами [10, 12].

Методика проведения терапии: полный курс лечения радия хлоридом [223Ra], состоящий из 6 введений изотопа с интервалом в 28 дней, рассчитан на полгода. Перед каждым курсом лечения мы контролировали показатели крови [10, 13]. Препарат вводился внутривенно медленно, из расчета 55 кБк/кг, через периферический или центральный венозный катетер.

Необходимую дозу активности мы рассчитывали по формуле: масса тела пациента (кг) × 55 (кБк/кг) = активность (кБк), затем определяли нужный объем РФП по формуле: активность (кБк) / (1100 кБк/мл × коэффициент радиоактивного распада) = объем препарата (мл). Активность во флаконе на дату введения рассчитывали по формуле: 6600 кБк × фактор распада = активность во флаконе на день введения (кБк), затем измеряли активность в не вскрытом флаконе и набирали необходимый объем препарата в шприц. Измеряли активность в шприце и вводили препарат внутривенно медленно. После введения определяли мощность дозы фотонного излучения на расстоянии 1,0 метра от тела пациента с введенной активностью РФП на выходе из подразделения, которая не должна превышать 3 мкЗв/ч (НРБ-99). Измеряемые дозы фотонного излучения у всех пациентов были в пределах допустимых нормативных показателей, в среднем 0,83 мкЗв/ч.

После проведения внутривенной радиотерапии радия хлорида [223Ra] пациенту оформлялись необходимые протоколы и медицинские документы с рекомендациями об особенностях поведения с учетом норм радиационной безопасности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полный курс лечения (6 введений радия-223) был проведен у 15 пациентов. Радий-223 показал низкие уровни токсичности, так, гематологические реакции (анемия, тромбоцитопения) не были отмечены ни у одного пациента. Уровень щелочной фосфатазы был в пределах нормы до и во время лечения. У 6 пациентов (40 %) за время лечения был отмечен рост уровня ПСА более чем на 100 %, что, по данным литературы, не является достоверным показателем прогрессии и не требует смены линии терапии [10]. У одного пациента (6,6 %) после 3-го введения наблюдалась кишечная токсичность 2 степени, которая была медикаментозно купирована и больше не повторялась. Из 12 больных с болевым синдромом у 8 (66,6 %) наблюдалось его снижение уже после 3–4 внутривенных радиотерапий препаратом радия хлорида [223Ra]. Так до начала проведения радиотерапии 2 пациента (16,6 %) отмечали боль на 8 баллов, 4 человека (33,3 %) – 7 баллов, 3 пациента (25 %) – 6 баллов, 2 (16,6 %) – 5 баллов и 1 (8,3 %) – 4 балла. После завершения 6 курсов все пациенты оценивали снижение интенсивности боли практически в два раза (рис. 1).

У пациентов, получивших полный курс лечения, при контрольном обследовании через 3 месяца были получены следующие результаты: у 8 человек (53,3 %) – стабилизация процесса, у 4 человек (26,6 %) улучшение в виде снижения уровня метаболической активности и уменьшение количества метастатических очагов, и только у 3 пациентов (20 %) выявлено прогрессирование заболевания в виде появления новых очагов.

Клинический пример

Пациент Р., 1962 года рождения, диагноз: кастрационно-резистентный рак предстательной железы cT2cN1M0, st.IV, состояние после гормональной

и лучевой терапии, прогрессирование (метастазы в кости), состояние после гормонотерапии, терапии бисфосфонатами и 6 курсов системной радионуклидной терапии (Ra 223), кл. гр. 2.

Из анамнеза: в июне 2019 г., при плановом обследовании отмечен рост ПСА до 75 нг/мл. 20.06.2019 г. биопсия простаты г. а. № 7243–7254 умеренно дифференцированная аденокарцинома, индекс Глисона 7 (4 + 3). При МРТ от 04.07.2019 г.: поражение обеих долей предстательной железы без выхода опухоли за пределы капсулы, внутренние подвздошные лимфоузлы справа до 3 см. Остеосцинтиграфия от 15.07.2019 г.: скелетнографических признаков остеодеструктивных изменений костей скелета не

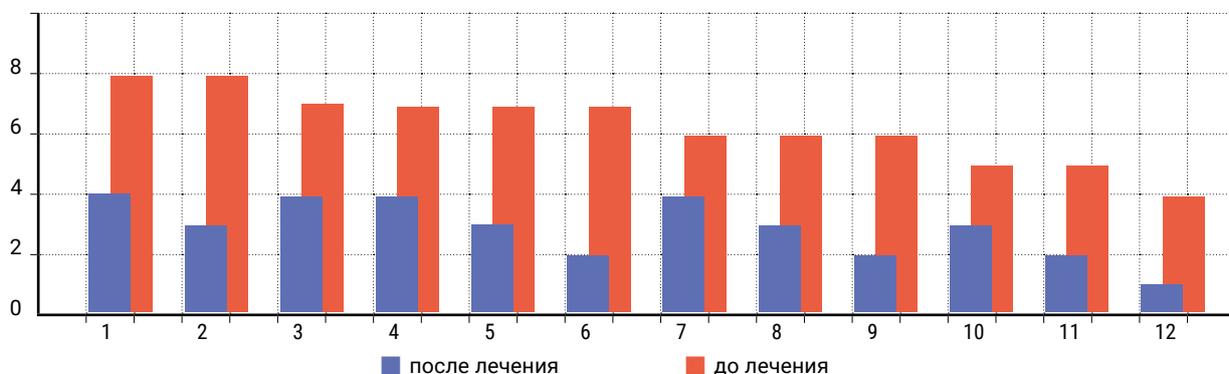


Рис. 1. Результаты оценки интенсивности боли до и после 6 курсов внутривенных радиотерапий препаратом радия хлорида [223Ra]

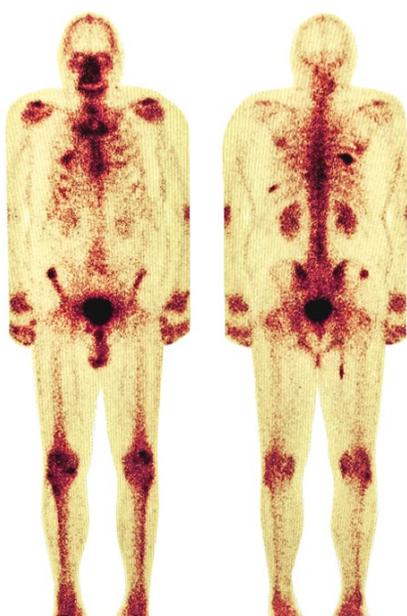


Рис. 2. ОСГ до лечения



Рис. 3. ОСГ после лечения

выявлено. Гормональная терапия в объеме максимальной андрогенной блокады 12 мес. ПСА от 12.07.20–0,230 нг/мл. С 10.08.2020 по 04.09.2020 г. курс конформной дистанционной лучевой терапии до суммарной очаговой дозы (СОД) 75 Гр на зону предстательной железы и семенных пузырьков, до СОД 50 Гр на зону тазовых л/у. МРТ от 22.04.2021 г. МР-признаки гиперплазии переходной зоны предстательной железы. Наличия индексных очагов не выявлено. Очаг в S1 крестца (возможно метастаз) требует контроля в динамике. Остеосцинтиграфия (07.05.2021 г.): отмечается выраженная неравномерность распределения РФП с признаками очагового поражения: 7-го ребра справа – 45 %, 9-го ребра слева – 55 %, правой подвздошной кости 70 %. Назначена гормональная терапия, бисфосфонаты. Спиральная компьютерная томография (СРКТ) (02.06.2022 г.): легочная ткань – без очагов. Внутригрудные лимфоузлы не увеличены. Данных за висцеральные метастазы нет. Асцита нет. Забрюшинные лимфоузлы не увеличены. Метастатическое поражение 7-го справа. Остеосцинтиграфия (07.06.2022 г.): признаки локальных остеодеструктивных изменений в проекции 7-го ребра справа – 48 %, 9-го ребра слева – 35 %, правой подвздошной кости – 64 % (рис. 2). Появилась жалоба на болевой синдром в области костей таза. С 28.07.2022 по 13.12.2022 г. в условиях ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации больному проведено 6 курсов системной радионуклидной терапии препаратом радия хлорида [²²³Ra]. Лечение перенес удовлетворительно, токсические реакции на проводимое лечение не

наблюдались. По данным лабораторных исследований на протяжении всего курса отмечался рост ПСА.

Общий ПСА 25.07.2022 г. – 2,07 нг/мл; 23.08.2022 г. – 3,65 нг/мл; 19.09.2022 г. – 6,55 нг/мл; 14.10.2022 г. – 8,03 нг/мл; 11.11.2022 г. – 8,5 нг/мл; 09.12.2022 г. – 9,54 нг/мл. После третьего введения отмечалось значительное снижение выраженности болевого синдрома, после шестого введения отмечался лишь незначительный дискомфорт. Остеосцинтиграфия от 26.01.2023 г. Сцинтиграфические признаки локальных остеодеструктивных изменений костей скелета, в проекции 7-го ребра справа – 18 % и правой подвздошной кости – 16 % (рис. 3).

Таким образом, отмечена выраженная положительная динамика.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что о статистически значимых выводах говорить еще рано, уже сейчас можно отметить целый ряд позитивных моментов, связанных с терапией радия хлоридом ²²³Ra. Прежде всего, снижение выраженности болевого синдрома и, как следствие, улучшение качества жизни у пациентов с метастазами в кости кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Была отмечена низкая степень выраженности побочных и токсических реакций, что немаловажно, так как большинство пациентов – это пожилые люди с выраженной сопутствующей патологией. Полученные с помощью объективных методов исследования результаты сопоставимы с данными отечественных и зарубежных авторов и говорят о перспективности данной терапевтической методики.

Список источников

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022, 252 с.
2. Андреев Д. А., Завьялов А. А., Говоров А. В., Кокушкин К. А., Давыдовская М. В. Кастрационно-резистентный рак предстательной железы: новые перспективы лекарственной терапии. Российский медицинский журнал. 2019;25(1):49–58. <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-1-49-58>, EDN: VPCCJR
3. Маркова А. С. Современные возможности лекарственного лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Онкоурология. 2013;9(2):73-77. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2013-9-2-73-77>, EDN: RAMIBL
4. Gallaher J, Cook LM, Gupta S, Araujo A, Dhillion J, Park JY, et al. Improving treatment strategies for patients with metastatic castrate resistant prostate cancer through personalized computational modeling. Clin Exp Metastasis. 2014 Dec;31(8):991–999. <https://doi.org/10.1007/s10585-014-9674-1>

5. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2011 Nov;65(11):1180–1192. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x>
6. Матвеев В. Б., Маркова А. С. Эффективность и безопасность радия-223 в исследованиях реальной клинической практики. *Онкоурология*. 2020;16(4):129–135. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-4-129-135>, EDN: OVEGET
7. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2021 Feb;79(2):243–262. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.042>
8. Keizman D, Fosboel MO, Reichegger H, Peer A, Rosenbaum E, Desax MC, et al. Imaging response during therapy with radium-223 for castration-resistant prostate cancer with bone metastases-analysis of an international multicenter database. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017 Sep;20(3):289–293. <https://doi.org/10.1038/pcan.2017.6>
9. Максимова Н. А., Гусарева М. А., Зинькович М. С., Фаенсон А. В., Ильченко М. Г., Кошелева Н. Г. и др. Первый опыт применения радия-223 у пациентов с костными метастазами кастрационно-резистентного рака предстательной железы. *Вопросы онкологии*. 2023;69(3S):232–233 с. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-3s1>, EDN: SBQKVK
10. Кочетова Т. Ю., Крылов В. В., Петросян К. М., Карякин О. Б., Бирюков В. А., Алексеев Б. Я. и др. Радия хлорид [223Ra] в лечении больных раком предстательной железы с метастазами в кости. Рекомендации по клиническому применению. *Онкоурология*. 2020;16(1):114–123. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-1-114-123>, EDN: UPRLFX
11. Kairemo K, Joensuu T, Rasulova N, Kiljunen T, Kangasmäki A. Evaluation of Alpha-Therapy with Radium-223-Dichloride in Castration Resistant Metastatic Prostate Cancer-the Role of Gamma Scintigraphy in Dosimetry and Pharmacokinetics. *Diagnostics (Basel)*. 2015 Jul 30;5(3):358–368. <https://doi.org/10.3390/diagnostics5030358>
12. Xofigo (radium-223 dichloride). Summary of Product Characteristics. Bayer Inc., 2022. <https://www.bayer.com/sites/default/files/xofigo-pm-en.pdf>
13. Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, Carducci M, Chen RC, Frame JN, et al. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014 Oct 20;32(30):3436–3448. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8404>

Информация об авторах:

Kit Олег Иванович – академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, ResearcherID: U-2241-2017, Scopus Author ID: 55994103100

Максимова Наталья Александровна – д.м.н., профессор, заведующая отделением радионуклидной терапии и диагностики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0400-0302>, SPIN: 1785-9046, AuthorID: 375005, ResearcherID: AAT-9775-2020, Scopus Author ID: 57211495326

Гусарева Марина Александровна – к.м.н., заведующая отделением радиологии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9426-9662>, SPIN: 9040-5476, AuthorID: 705242

Шевченко Алексей Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением онкоурологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>, SPIN: 2748-2638, AuthorID: 735424, ResearcherID: Y-5387-2018, Scopus Author ID: 57192283096

Зинькович Михаил Сергеевич – к.м.н., врач-радиотерапевт, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2460-0038>, SPIN: 1072-9674, AuthorID: 735168, ResearcherID: JGE-4158-2023

Ильченко Мария Геннадьевна ✉ – к.м.н., научный сотрудник отдела диагностики опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9126-0646>, SPIN: 2856-7946, AuthorID: 734046, ResearcherID: AAT-9807-2020

Бойко Константин Павлович – к.м.н., врач-радиолог отделением радионуклидной терапии и диагностики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1694-1385>, SPIN: 4536-4073, AuthorID: 734382

Фаенсон Александр Владимирович – к.м.н., врач-онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3386-0491>, SPIN: 4012-6345, AuthorID: 735389

Димитриади Сергей Николаевич – д.м.н., старший научный сотрудник урологического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2565-1518>, SPIN: 8337-8141, AuthorID: 692389, Scopus Author ID: 57076760200

Розенко Людмила Яковлевна – д.м.н., профессор, врач-радиотерапевт отделения радиотерапии № 2, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7032-8595>, SPIN: 8879-2251, AuthorID: 421802, Scopus Author ID: 55397560100

Вклад авторов:

Кит О. И. – научное руководство, научное редактирование;
Максимова Н. А. – концепция исследования, научное редактирование;
Гусарева М. А. – редактирование текста, сбор материала;
Шевченко А. Н. – сбор и анализ материала;
Зинькович М. С. – анализ материала, написание исходного текста;
Ильченко М. Г. – анализ материала, оформление текста;
Бойко К. П. – сбор материала;
Фаенсон А. В. – сбор материала;
Димитриади С. Н. – сбор и анализ материала;
Розенко Л. Я. – сбор и анализ материала.

Изучение экспрессии E-кадгерина при немелкоклеточном раке легкого с различным гистологическим строением

Е. Н. Колесников, О. Н. Статешный, Д. А. Харагезов, Э. А. Мирзоян[✉], Т. Г. Айрапетова, А. Г. Милакин, К. Д. Иозефи

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ ellada.mirzoyan@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Провести сравнительный анализ экспрессии E-кадгерина в клетках немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) неоперабельных больных с разной выживаемостью.

Материалы и методы. В исследование было включено 96 больных НМРЛ: 84 (87,5 %) мужчин и 12 (12,5 %) женщин, средний возраст которых составил $62,4 \pm 0,68$ года. У 78 (81,25 %) пациентов диагностирован плоскоклеточный рак (ПКР), а у 18 (18,75 %) – аденокарцинома (АК) со степенью дифференцировки опухолей G2–G3. Пациенты получали лечение и находились под наблюдением в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В опухолевых клетках биоптатов определяли экспрессию кадгеринов. Полученные данные обрабатывали при помощи программы Statistica 13,0 (StatSoftInc., США). Изучаемые данные проверяли на соответствие нормальному распределению по критерию Шапиро-Уилка.

Результаты. Было отмечено следующее распределение больных НМРЛ: IIA – 2 (2,1 %), IIB – 14 (14,6 %), IIIA – 51 (53,1 %), IIIB – 29 (30,2 %), т.е. частота III стадии выше, чем II стадии (83,3 % ($n = 80$) против 16,7 % ($n = 16$), $p < 0,001$). Летальный исход наступил в группе ПКР в течение 1 года у 28 больных, в период от 1 до 2 лет – у 30, от 2 до 3 лет и более дожили 20 больных. Для АК эти показатели составили 6, 5 и 7 больных соответственно.

При проведении анализа выявлено, что экспрессия E-кадгерина отмечена как в плоскоклеточном раке, так и в аденокарциномах легкого: Me 55 [LQ 37; UQ 65] и Me 50 [LQ 40; UQ 70] соответственно.

Заключение. В ходе проведенного анализа выявлено, что экспрессия E-кадгерина отмечена как в плоскоклеточном раке, так и в аденокарциномах легкого без статистически значимых различий между сравниваемыми группами ($p = 0,25$). Статистически значимые различия по уровням экспрессии E-кадгерина отмечены в образцах биоптатов 2 групп только с выживаемостью до 1 года и до 3 лет и более ($p < 0,05$).

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, химиолучевое лечение, E-кадгерин

Для цитирования: Колесников Е. Н., Статешный О. Н., Харагезов Д. А., Мирзоян Э. А., Айрапетова Т. Г., Милакин А. Г., Иозефи К. Д. Изучение экспрессии E-кадгерина при немелкоклеточном раке легкого с различным гистологическим строением. Южно-Российский онкологический журнал. 2024; 5(4): 14-19. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-4-2>, <https://elibrary.ru/udwecg>

Для корреспонденции: Мирзоян Эллада Арменовна – к.м.н., научный сотрудник торакального отделения, врач-онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: ellada.mirzoyan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948

ResearcherID: AAZ-2780-2021

Scopus Author ID: 57221118516

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола заседания № 16 от 12.10.2021 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Статья поступила в редакцию 14.10.2024; одобрена после рецензирования 30.10.2024; принята к публикации 03.11.2024

© Колесников Е. Н., Статешный О. Н., Харагезов Д. А., Мирзоян Э. А., Айрапетова Т. Г., Милакин А. Г., Иозефи К. Д., 2024

Research on the expression of E-cadherin in lung cancer tumors with different histological structures

E. N. Kolesnikov, O. N. Stateshny, D. A. Kharagezov, E. A. Mirzoyan[✉], T. G. Ayrapetova, A. G. Milakin, K. D. Iozefi

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ ellada.mirzoyan@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. To conduct a comparative analysis of E-cadherin expression in inoperable patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) cells and with different survival rates.

Materials and methods. The study included 96 patients with inoperable NSCLC: 84 (87.5 %) men and 12 (12.5 %) women, whose average age was 62.4 ± 0.68 years. Squamous cell carcinoma (SCC) was diagnosed in 78 (81.25 %) patients, and adenocarcinoma (AC) with a tumor differentiation grade of G2-G3 in 18 (18.75 %). The patients were treated and monitored at the National Medical Research Centre for Oncology. The expression of cadherins was determined in the tumor cells of the biopsy specimens. The obtained data have been processed using the Statistica 13.0 program (StatSoftInc., USA). The studied data have been checked for compliance with the normal distribution using the Shapiro-Wilk criterion.

Results. The following distribution of patients with NSCLC was noted: IIA – 2 (2.1 %), IIB – 14 (14.6 %), IIIA – 51 (53.1 %), IIIB – 29 (30.2 %), i. e. the frequency of stage III is higher than stage II (83.3 % ($n = 80$) versus 16.7 % ($n = 16$), $p < 0.001$). Fatal outcome occurred in the SCC group within 1 year in 28 patients, within 1 to 2 years – in 30, 20 patients survived for 3 years or more. For AC, these figures were 6, 5 and 7 respectively.

The analysis revealed that E-cadherin expression was noted in both squamous cell carcinoma and lung adenocarcinoma: Me 55 [LQ 37; UQ 65] and Me 50 [LQ 40; UQ 70], respectively.

Conclusions. 1. The analysis revealed that E-cadherin expression was observed in both squamous cell carcinoma and lung adenocarcinomas without statistically significant differences between the compared groups ($p = 0.25$).

2. Statistically significant differences in the levels of E-cadherin expression were noted in the biopsy samples of the 2 groups only with survival up to 1 year and up to 3 years or more ($p < 0.05$).

Keywords: non-small cell lung cancer, chemoradiation therapy, E-cadherin

For citation: Kolesnikov E. N., Stateshny O. N., Kharagezov D. A., Mirzoyan E. A., Ayrapetova T. G., Milakin A. G., Iozefi K. D. Research on the expression of E-cadherin in lung cancer tumors with different histological structures. South Russian Journal of Cancer. 2024; 5(4): 14-19. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-4-2>, <https://elibrary.ru/udwecg>

For correspondence: Ellada A. Mirzoyan – Cand. Sci. (Med.), MD, researcher at the Thoracic Department, oncologist at the Department of Thoracic Oncology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: ellada.mirzoyan@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>
SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948
ResearcherID: AAZ-2780-2021
Scopus Author ID: 57221118516

Compliance with ethical standards: the work was carried out in compliance with the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Committee on Biomedical Ethics at the National Medical Research Center for Oncology, the Russian Federation Ministry of Health (extract from the protocol of the meeting No. 16 dated 10/12/2021). Informed consents were obtained from all participants of the study

Funding: this work was not funded

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article

The article was submitted 14.10.2024; approved after reviewing 30.10.2024; accepted for publication 03.11.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак легкого занимает первое место в структуре общей онкологической заболеваемости у мужского населения [1–3]. На долю немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) приходится более 85 % случаев злокачественных опухолей легких. По статистическим данным, около 40 % случаев НМРЛ диагностируются в IV стадии, а 25 % – в III стадии [4].

Основным методом лечения НМРЛ является хирургический [5]. Химиолучевая терапия, как правило, назначается в связи с нерезектабельностью опухоли или неоперабельностью больных, а ее эффективность оценивается по общей и бессобытийной выживаемости больных [6].

В последнее время широкое распространение получили исследования, основанные на изучении генетических особенностей, экспрессии различных рецепторов, которые могут стать потенциальными мишенями для таргетных препаратов и ингибиторов контрольных точек. Данные мишени могут иметь прогностическую значимость при применении различных методов лечения [7]. Известно, что процесс метастазирования начинается с нарушения эпителиальной целостности, что приводит к тому, что опухолевые клетки начинают проникать в окружающую строму, кровеносные и лимфатические сосуды, инфильтрировать другие органы.

Е-кадгерин представляет собой трансмембранный гликопротеин, который тесно связан с возникновением, инвазией и метастазированием рака [8]. Он может способствовать адгезии между эпителиальными клетками и поддерживать целостность структуры тканей, что является сдерживающим фактором метастазирования опухоли. Снижение или потеря его экспрессии ослабляет адгезию между опухолевыми клетками, что приводит к метастазированию опухоли [9]. Сегодня существует ряд исследований, посвященных клинико-патологическим особенностям и прогнозу Е-кадгерина и НМРЛ, но результаты неоднозначны. По мнению одних авторов, низкая экспрессия Е-кадгерина не способствует прогнозированию у пациентов с НМРЛ [10], а другие считают, что экспрессия Е-кадгерина не связана с прогнозом клинического течения [11, 12].

Цель исследования: провести сравнительный анализ экспрессии Е-кадгерина в клетках НМРЛ легкого больных в зависимости от гистологического типа опухоли и клинического течения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 96 больных неоперабельным НМРЛ: 84 (87,5 %) мужчин и 12 (12,5 %) женщин, средний возраст которых составил $62,4 \pm 0,68$ года. У 78 (81,25 %) пациентов диагностирован плоскоклеточный рак (ПКР), а у 18 (18,75 %) – аденокарцинома (АК) со степенью дифференцировки опухолей G2–G3. Было отмечено следующее распределение больных НМРЛ: IIA – 2 (2,1 %), IIB – 14 (14,6 %), IIIA – 51 (53,1 %), IIIB – 29 (30,2 %), т.е. частота III стадии выше, чем II стадии (83,3 % ($n = 80$) против 16,7 % ($n = 16$), $p < 0,001$). Больные проходили одновременную химиолучевую терапию в дозах 60 Гр в сочетании с препаратами (паклитаксел + карбоплатин, пеметрексед + карбоплатин) в соответствии со стандартами и клиническими рекомендациями по лечению рака легкого [5].

В опухолевых клетках биоптатов определяли экспрессию кадгеринов.

Для определения экспрессии молекулярных маркеров опухолевыми клетками НМРЛ использовали метод иммуногистохимии с применением первичных моноклональных и поликлональных антител, характеристика которых представлена в таблице 1.

Для визуализации результатов использовали систему детекции UltraVision Quanto Detection System HRP DAB. Оценку результатов иммуногистохимической реакции проводили с применением светового микроскопа «AxioLab.A1» (Германия) при увеличении объектива $\times 200$, $\times 400$. Полученные данные обрабатывали при помощи программы Statistica 13.0 (StatSoftInc., США). Изучаемые данные проверяли на соответствие нормальному распределению по критерию Шапиро-Уилка. Так как первичные данные не подчинялись закону нормального распределения, сравнение групп проводили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни (U-критерий): рассчитывали медиану (Me), нижний и верхний квартили (Q1– Q3). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Летальный исход наступил в группе ПКР в течение 1 года у 28 больных, в период от 1 до 2 лет – у 30, от 2 до 3 лет и более дожили 20 больных. Для АК эти показатели составили 6, 5 и 7 больных соответственно.

При проведении анализа выявлено, что экспрессия Е-кадгерина отмечена как в ПКР, так и в аденокарциномах легкого: Ме 55 [LQ 37; UQ 65] и Ме 50 [LQ 40; UQ 70] соответственно. Статистически значимых различий между сравниваемыми группами выявлено не было ($p = 0,25$) (рис. 1).

В таблице 1 и на рисунке 2А, Б отражены особенности экспрессии Е-кадгерина в плоскоклеточных опухолях и аденокарциномах у пациентов с различной выживаемостью.

При анализе полученных данных получено, что статистически значимые различия по уровням экспрессии Е-кадгерина отмечаются в образцах биоптатов двух групп только с выживаемостью до 1 года и от 2 и более лет.

В работе Gkogkou P. и соавт. определялась экспрессия Е-кадгерина и синдекана-1 (SDC1) на образцах тканей 64 пациентов с III стадией заболевания на момент обращения.

Так отрицательная экспрессия SDC1 коррелировала с плоскоклеточной гистологией ($p = 0,002$).

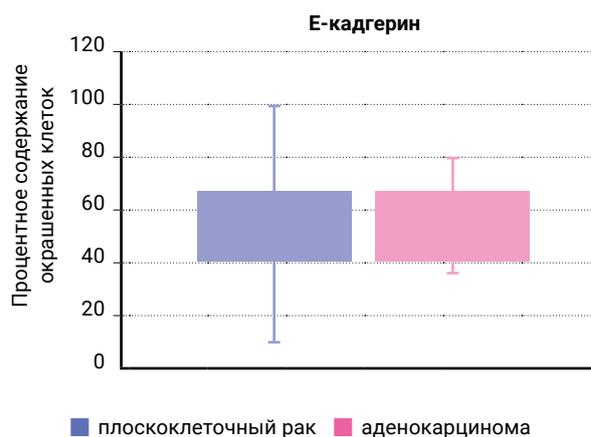


Рис. 1. Экспрессия Е-кадгерина в опухолях больных НМРЛ

Положительная экспрессия Е-кадгерина была достоверно связана с увеличением общей выживаемости (ОВ) в течение 2 лет ($p = 0,032$). Экспрессия Е-кадгерина была независимым прогностическим фактором ОВ ($p = 0,007$) и выживаемости без про-

Таблица 1. Сравнительная характеристика экспрессии Е-кадгерина в плоскоклеточных опухолях и аденокарциномах у больных с различной выживаемостью

Уровень экспрессии %	Выживаемость						p-value
	До 1 года (I)		От 1 до 2 лет (II)		От 2 до 3 лет (III)		
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Плоскоклеточный рак	43	40-62,5	55	30-65	65	45-67,5	(I-II) = 0,089 *(I-III) = 0,04 (II-III) = 0,134
Аденокарцинома	48	32-61	61	48-67	85	52-91,5	(I-II) = 0,158 *(I-III) = 0,0126 (II-III) = 0,084

Примечание: * – статистически значимые различия между показателями подгрупп ($p < 0,05$)

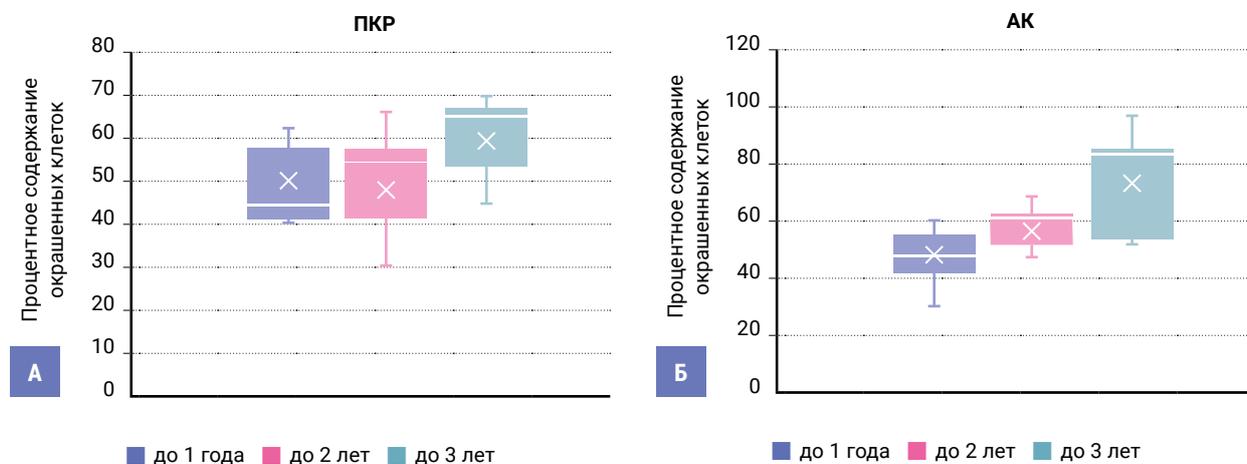


Рис. 2. Экспрессия Е-кадгерина у больных НМРЛ при различной выживаемости. А – ПКР; Б – АК

грессирования ($p = 0,029$). Результаты, полученные авторами, показывают, что положительная экспрессия Е-кадгерина была связана с увеличением ОВ, а также выживаемости без прогрессирования [13].

Л.-У. Не и соавт. изучалась взаимосвязь между Е-кадгерином и Ki-67 и их клиническом значении при НМРЛ. Проведенный корреляционный анализ выявил обратную зависимость между экспрессией Е-кадгерина и Ki-67 ($r = 0,524$, $p = 0,000$). Клинико-патологические характеристики (дифференцировка опухоли, стадия TNM, метастазы в лимфатических узлах и инвазия в плевру) были достоверно связаны с экспрессией Е-cad и Ki-67 ($p < 0,05$). Авторами сделан вывод, что Е-кадгерин и Ki-67 вместе играют ключевую роль в развитии, инвазии и метастазировании НМРЛ, и их совместное обнаружение служит потенциальным маркером для клинической диагностики в дополнение к использованию в качестве терапевтической мишени [14].

ВЫВОДЫ

1. В ходе проведенного анализа выявлено, что повышенная экспрессия Е-кадгерина была отмечена как в плоскоклеточном раке, так и в аденокарциномах легкого без статистически значимых различий между сравниваемыми группами ($p = 0,25$).

2. Статистически значимые различия по уровням экспрессии Е-кадгерина отмечены в образцах биоптатов сравниваемых групп только с выживаемостью в диапазоне до 1 года и up to 3 years or more ($p < 0,05$). По другим критериям статистически достоверных различий выявлено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, Е-кадгерин может быть прогностическим фактором общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у пациентов с НМРЛ, а его оценка совместно с Ki-67 может использоваться в качестве потенциальной терапевтической мишени.

Список источников

1. Кит О. И., Туркин И. Н., Харагезов Д. А., Лазутин Ю. Н., Лейман И. А., Чубарян А. В. и др. Последовательная бронхопластическая верхняя лобэктомия – хирургический компонент мультимодального лечения синхронного двухстороннего первично-множественного немелкоклеточного рака легкого. Сибирский онкологический журнал. 2022;21(3):143–150. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-3-143-150>
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024, 262 с.
3. Иозефи К. Д., Харагезов Д. А., Лазутин Ю. Н., Мирзоян Э. А., Айрапетова Т. Г., Лейман И. А. и др. Интраоперационный плевродез как способ профилактики длительной утечки воздуха после анатомических резекций легкого по поводу рака. Современные проблемы науки и образования. 2024;(1):27. <https://doi.org/10.17513/spno.33286>, EDN: NMZYZG
4. Price A. Emerging developments of chemoradiotherapy in stage III NSCLC. Nat Rev Clin Oncol. 2012 Oct;9(10):591–598. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.135>
5. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Клинические рекомендации. 2021, 116 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-legkogo-2021.pdf?ysclid=m3gxlmm8k225907433>, Дата обращения: 24.10.2024.
6. Лактионов К. К., Артамонова Е. В., Борисова Т. Н., Бредер В. В., Бычков Ю. М., Владимирова Л. Ю. и др. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Современная онкология. 2021;23(3):369–402. <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.3.201048>, EDN: NPNNMP
7. Faurobert E, Bouin AP, Albiges-Rizo C. Microenvironment, tumor cell plasticity, and cancer. Curr Opin Oncol. 2015 Jan;27(1):64–70. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000154>
8. Edwards LA, Woolard K, Son MJ, Li A, Lee J, Ene C, et al. Effect of brain- and tumor-derived connective tissue growth factor on glioma invasion. J Natl Cancer Inst. 2011 Aug 3;103(15):1162–1178. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr224>
9. Hornsveld M, Tenhagen M, van de Ven RA, Smits AMM, van Triest MH, van Amersfoort M, et al. Restraining FOXO3-dependent transcriptional BMF activation underpins tumour growth and metastasis of E-cadherin-negative breast cancer. Cell Death Differ. 2016 Sep 1;23(9):1483–1492. <https://doi.org/10.1038/cdd.2016.33>

10. Deeb G, Wang J, Ramnath N, Slocum HK, Wiseman S, Beck A, et al. Altered E-cadherin and epidermal growth factor receptor expressions are associated with patient survival in lung cancer: a study utilizing high-density tissue microarray and immunohistochemistry. *Mod Pathol*. 2004 Apr;17(4):430–439. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800041>
11. Yamashita T, Uramoto H, Onitsuka T, Ono K, Baba T, So T, et al. Association between lymphangiogenesis-/micrometastasis- and adhesion-related molecules in resected stage I NSCLC. *Lung Cancer*. 2010 Dec;70(3):320–328. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2010.02.013>
12. Zhang H, Liu J, Yue D, Gao L, Wang D, Zhang H, et al. Clinical significance of E-cadherin, β -catenin, vimentin and S100A4 expression in completely resected squamous cell lung carcinoma. *J Clin Pathol*. 2013 Nov;66(11):937–945. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2013-201467>
13. Gkogkou P, Peponi E, Ntaskagiannis D, Murray S, Demou A, Sainis I, et al. E-Cadherin and Syndecan-1 Expression in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer Treated With Chemoradiotherapy. *In Vivo*. 2020;34(1):453–459. <https://doi.org/10.21873/invivo.11795>
14. He LY, Zhang H, Wang ZK, Zhang HZ. Diagnostic and prognostic significance of E-cadherin and Ki-67 expression in non-small cell lung cancer patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Sep;20(18):3812–3817.

Информация об авторах:

Колесников Евгений Николаевич – д.м.н., доцент, заведующий отделением абдоминальной онкологии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9749-709X>, SPIN: 8434-6494, AuthorID: 347457, Scopus Author ID: 57190297598

Статешный Олег Николаевич – врач-онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4513-7548>, SPIN: 9917-1975, AuthorID: 1067071

Харагезов Дмитрий Акимович – к.м.н., заведующий отделением торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0640-2994>, SPIN: 5120-0561, AuthorID: 733789, ResearcherID: AAZ-3638-2021, Scopus Author ID: 56626499300

Мирзоян Эллада Арменовна ✉ – к.м.н., научный сотрудник торакального отделения, врач-онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>, SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948, ResearcherID: AAZ-2780-2021, Scopus Author ID: 57221118516

Айрапетова Тамара Георгиевна – к.м.н., врач-онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5287-5800>, SPIN: 8121-4039, AuthorID: 794672

Милакин Антон Григорьевич – врач-онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2589-7606>, SPIN: 7737-4737, AuthorID: 794734

Иозефи Кристиан Дмитриевич – торакальный хирург отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5351-3251>, SPIN: 1232-3097, AuthorID: 1122592, ResearcherID: AAZ-3632-2021

Вклад авторов:

Колесников Е. Н., Харагезов Д. А. – научное редактирование;

Статешный О. Н., Мирзоян Э. А. – написание текста, обработка материала;

Айрапетова Т. Г., Милакин К. Д., Иозефи К. Д. – сбор, анализ данных, техническое редактирование, оформление библиографии.

Улучшение отдаленных результатов лечения больных олигометастатическим колоректальным раком путем применения комбинированного подхода

Э. О. Калмыкова^{1✉}, Р. В. Ищенко^{1,2}, О. Ю. Стукалова³, Д. А. Филимонов²

¹ Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В. К. Гусака» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Донецк, Российская Федерация

³ Медицинский центр «АЛЛОРО», г. Фрязино, Российская Федерация

✉ elja479@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Улучшить результаты лечения больных, страдающих колоректальным раком (КРР) с олигометастатическим поражением, за счет определения наиболее эффективной комбинации методов лечения.

Пациенты и методы. Проведен анализ результатов лечения 71 пациента с олигометастазами КРР. Все больные были разделены на 2 группы в зависимости от методов лечения. В первую группу включены 35 больных, которым на первом этапе комплексного лечения проводилось одномоментное удаление первичной опухоли и метастатических очагов, с последующим проведением химиотерапии. Во вторую группу включены клинические данные о 36 больных, которым на первом этапе комплексного лечения проводилось удаление первичного очага с последующим проведением лекарственной противоопухолевой терапии.

Результаты. В группе удаления первичной опухоли ответ получен в 3 (8,3 %) случаях, стабилизация достигнута в 14 (38,9 %) случаях, в 19 (52,8 %) случаях выявлено прогрессирование опухолевого процесса. Медиана безрецидивной выживаемости составила $9,2 \pm 3,2$ мес. Годичная, двух- и трехлетняя выживаемость в группе одномоментного удаления первичной опухоли и олигометастазов и в группе удаления первичной опухоли составила 97,1, 88,6, 77,1 и 100, 80,5, 72,2 % соответственно. Общая выживаемость в группе одномоментного удаления первичной опухоли и олигометастазов составила $63 \pm 3,9$ мес., в группе удаления первичной опухоли – $58 \pm 3,8$ мес.

Заключение. В представленном клиническом исследовании проводилась сравнительная оценка эффективности проводимого лечения больных КРР с олигометастазами в зависимости от варианта комплексного подхода. Полученные результаты оказались разнонаправленными – ответ на лечение и прогрессирование получены в 54,3 и 45,7 % случаях в группе одномоментного удаления первичной опухоли и олигометастазов против 47,2 и 52,8 % случаев в группе удаления первичной опухоли без олигометастазов соответственно. Медиана безрецидивной выживаемости оказалась короче в группе удаления первичной опухоли без метастазов. Удаление олигометастазов увеличивает общую выживаемость, но результаты не достигают статистической значимости.

Ключевые слова: колоректальный рак, олигометастазы, химиотерапия, метастазы в легком, метастазы в печени

Для цитирования: Калмыкова Э. О., Ищенко Р. В., Стукалова О. Ю., Филимонов Д. А. Улучшение отдаленных результатов лечения больных олигометастатическим колоректальным раком путем применения комбинированного подхода. Южно-Российский онкологический журнал. 2024; 5(4): 20-28. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-4-3>, <https://elibrary.ru/cctlum>

Для корреспонденции: Калмыкова Эльмира Олеговна – врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 119992, Российская Федерация, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 10
E-mail: elja479@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5842-1250>

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В. К. Гусака» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола заседания № 2 от 17.05.2024 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования

Благодарности: авторы считают своим долгом выразить слова благодарности к.м.н., заведующей отделением противоопухолевой лекарственной терапии ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина» Селезневой Ирине Ивановне за ценные замечания в процессе осуществления научной и практической части работы и всестороннюю поддержку

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Статья поступила в редакцию 26.05.2024; одобрена после рецензирования 01.11.2024; принята к публикации 14.11.2024

© Калмыкова Э. О., Ищенко Р. В., Стукалова О. Ю., Филимонов Д. А., 2024

Improvement of long-term treatment results in oligometastatic colorectal cancer patients by using a combined approach

E. O. Kalmykova^{1✉}, R. V. Ishchenko^{1,2}, O. Yu. Stukalova³, D. A. Filimonov²

¹ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

² V. K. Gusak institute of emergency and reconstructive surgery, Donetsk, Russian Federation

³ ALLORO Medical Center, Fryazino, Russian Federation

✉ elja479@mail.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. To improve the treatment results of patients suffering from CRC with oligometastatic lesion by determining the most effective combination of treatment methods.

Patients and methods. The results of treatment of 71 patients with oligometastases of colorectal cancer were analyzed. All patients were divided into 2 groups depending on the treatment methods. The first group included 35 patients who underwent simultaneous removal of the primary tumor and metastatic foci at the first stage of complex treatment. The second group includes clinical data on 36 patients who underwent primary lesion removal at the first stage of complex treatment followed by drug antitumor therapy.

Results. In the primary tumor removal group, the response was received in 3 (8.3 %) cases, stabilization was achieved in 14 (38.9 %) cases, and progression of the tumor process was detected in 19 (52.8 %) cases. The median disease-free survival was 9.2 ± 3.2 months. One-year, two- and three-year survival rates in the group of simultaneous removal of the primary tumor and oligometastases and in the group of primary tumor removal were 97.1 %, 88.6 %, 77.1 % and 100 %, 80.5 %, 72.2 %, respectively. The overall survival rate in the group of simultaneous removal of the primary tumor and oligometastases was 63 ± 3.9 months, in the group of primary tumor removal – 58 ± 3.8 months.

Conclusion. In the presented clinical study, a comparative assessment of the effectiveness of the treatment of patients with colorectal cancer with oligometastases was carried out, depending on the option of an integrated approach. The results obtained turned out to be multidirectional – the response to treatment and progression were obtained in 54.3 % and 45.7 % of cases in the group of simultaneous removal of the primary tumor and oligometastases versus 47.2 % and 52.8 % of cases in the group of removal of the primary tumor without oligometastases, respectively. The median recurrence-free survival was shorter in the group of primary tumor removal without metastases. Complete removal of the primary tumor and oligometastases can significantly increase the overall survival rates of patients.

Keywords: colorectal cancer, oligometastases, chemotherapy, lung metastases, liver metastases

For citation: Kalmykova E. O., Ishchenko R. V., Stukalova O. Yu., Filimonov D. A. Improvement of long-term treatment results in oligometastatic colorectal cancer patients by using a combined approach. South Russian Journal of Cancer. 2024; 5(4): 20-28. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-4-3>, <https://elibrary.ru/cctlum>

For correspondence: Elmira O. Kalmykova – MD, oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Address: 27 Lomonosovskiy Prospekt, bldg. 10, Moscow 119992, Russian Federation

E-mail: elja479@mail.ru

Compliance with ethical standards: the study was carried out in compliance with the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Committee on Biomedical Ethics at the V. K. Gusak institute of emergency and reconstructive surgery, Donetsk, Russian Federation (extract from the protocol of meeting No. 2 dated 05/17/2024). Informed consent was received from all participants of the study

Acknowledgement: the authors consider it their duty to express gratitude to Irina Ivanovna Selezneva, PhD., Head of the Department of antitumor Drug therapy at the Central Research Hospital "RZD-Medicine" for valuable comments in the process of carrying out the scientific and practical part of the work and comprehensive support

Funding: this work was not funded

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article

The article was submitted 26.05.2024; approved after reviewing 01.11.2024; accepted for publication 14.11.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак толстой кишки (РТК) является одним из лидирующих онкологических заболеваний как в Российской Федерации, так и в других странах мира. По данным GLOBOCAN 2020, колоректальный рак (КРР) по числу заболевших занимает третье место среди мужского и второе место среди женского населения [1]. Из 100 новых случаев РТК регистрируют более 70 % летальных исходов от данного заболевания, в основном смертность обусловлена поздним обращением пациентов к врачу. Поскольку опухоль располагается в полой органе, то до появления первых симптомов образование должно достичь значительных размеров. Это происходит в основном, когда опухоль глубоко прорастает в окружающие ткани [2].

Наиболее частыми локализациями олигометастазов КРР являются печень, легкое, лимфатические узлы брюшной полости, яичники, брюшина. Согласно данным литературы, имеются единичные случаи метастазирования в селезенку, надпочечники и щитовидную железу [3–8]. У 50 % пациентов, которым проводилось оперативное вмешательство по поводу местно-распространенного КРР, обнаруживают метакронные метастазы в отдаленных органах, у 25 % пациентов отмечают синхронные вторичные поражения [9].

Более 40 лет назад диагноз КРР IV стадии, даже при наличии единичных метастатических очагов, служил поводом для отказа больным в специализированном лечении, а медиана продолжительности жизни составляла не более 12,5 мес. [10].

Однако достижения в области химиотерапии (ХТ), хирургической техники и вспомогательных хирургических средств значительно расширили возможности лечения и улучшили результаты. Немаловажное значение в достижении положительных результатов в лечении КРР имеет разделение метастатического поражения отдаленных органов на олиго- и полиметастазы. С 2020 г. под олигометастазами следует понимать наличие вторичного поражения в количестве от 1 до 5 в одном или нескольких органах [11]. Проанализировав литературные данные, можно отследить смену парадигм в лечении олигометастатического рака.

Учитывая, что оперативные вмешательства у пациентов с метастатическим колоректальным раком выполнялись только по жизненным показаниям и, ограничивались, как правило, только в формировании разгрузочных колостом или обходных анастомозов,

основным и единственным лечением данных больных в течение долгого времени являлась паллиативная ХТ. Показатель пятилетней выживаемости при этом не превышал 10 % [12]. В связи с чем в последние годы стали активно внедрять хирургический метод лечения, благодаря которому показатель 5-летней выживаемости увеличился до 58 % [13].

Долгое время перед специалистами стоял вопрос, удалять ли первичную опухоль при наличии отдаленных метастазов или ограничиться только химиотерапевтическим лечением. М. Karoui в своей работе отметил, что удаление первичного очага очень важно, так как это приводит к улучшению качества жизни пациентов, профилируя возможные осложнения, такие как кишечная непроходимость, кровотечение, перитонит. Последующие курсы ХТ имеют более направленный характер [14]. Однако, согласно исследованию, при котором сравнивали пациентов, которым была выполнена резекция первичной опухоли первой линии с последующей ХТ (144 пациента, группа резекции) или тех, кто прошел ХТ первой линии (83 пациента, группа химиотерапии). В группе резекции частота кишечной непроходимости, перитонита, свища и кишечного кровотечения составила 14,6, 0, 0,7 и 4,8 % соответственно. В группе химиотерапии эти случаи составили 15,2, 1,2, 0 и 3,5 % соответственно. Не было существенных различий между двумя группами в отношении кишечных осложнений [15].

Не менее важным в лечении пациентов с олигометастазами КРР является вопрос о симультанном или поэтапном удалении первичного очага и вторичных изменений. Одни хирурги считают, что одномоментное удаление первичного очага и метастазов позволяет увеличить долю радикальных операций, способствуют более гарантированному проведению непрерывной адъювантной ХТ. Другие выступают за поэтапное удаление, что в свою очередь приводит к уменьшению послеоперационных осложнений и летальности [16–18].

В последние годы все чаще встречаются работы, в которых описывают алгоритм лечения данных пациентов, который включает в себя предоперационную ХТ с последующей резекцией печени, адъювантной ХТ и резекцией первичной опухоли, объясняя это тем, что наиболее частой причиной смерти данных пациентов является именно очаг в печени, а не первичный очаг [19].

Проводились исследования, в котором сравнивались схемы FOLFOX и FOLFIRI между собой, анализ исследования показал одинаковую эффективность.

Данные схемы можно применять как в первой, так и во второй линии ХТ при лечении мКРР. Также стоит отметить, что лучшие показатели выживаемости достигались у пациентов, получивших все три химиопрепарата, т. е. инфузионное введение 5-ФУ в сочетании с иринотеканом и оксалиплатином в первой и второй линии [20].

Добавление таргетных препаратов к химиотерапевтическому лечению позволило значимо увеличить продолжительность жизни пациентов с метастатическим поражением рака толстой кишки до 22–25 мес. [21, 22].

Сочетание химиоэмболизации печеночной артерии с системным лечением больных нерезектабельными метастазами в печень приводит к увеличению средней выживаемости [23, 24]. Учитывая результаты рандомизированного исследования, медиана выживаемости при применении только системной ХТ составила 17,5, а в сочетании с химиоэмболизацией – 28,4 месяца, а у 30 % больных удалось добиться резектабельности метастазов [25].

В дополнение к хирургическим методам абляционная терапия [такая как радиочастотная абляция (РЧА), криохирургия или микроволновая абляция] может использоваться в качестве потенциально излечивающих методов лечения метастазов в печени и легких. В нескольких исследованиях 5-летняя общая выживаемость колебалась в пределах 20–30 % у пациентов с прогрессирующим КРР, перенесших РЧА [26, 27].

Таким образом, метастатический КРР является одной из распространенных причин смерти пациентов от онкологических заболеваний, однако наличие олигOMETASTATического поражения является положительным прогностическим фактором. Достижения в лечении олигOMETASTATического КРР

имеют решающее значение для увеличения продолжительности жизни, поэтому стратегии лечения данных пациентов должны обсуждаться многопрофильной командой экспертов в этой области с учетом различных онкологических факторов. Следует отметить, что несмотря на все многообразие появившихся опций в лечении данных больных, отсутствуют четкие рекомендации и алгоритмы лечения пациентов с олигOMETASTАЗАМИ КРР.

Цель исследования: улучшить результаты лечения больных, страдающих КРР с олигOMETASTATическим поражением, за счет определения наиболее эффективной комбинации методов лечения данной когорты больных.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Произведен ретроспективный анализ историй болезни 71 пациента с синхронными и метакронными олигOMETASTАЗАМИ КРР, которые проходили лечение в условиях отделения противоопухолевой лекарственной терапии ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина» с декабря 2001 по март 2023 г. Общая медиана наблюдения составила $38,2 \pm 8,7$ мес.

Среди пациентов было 36 (50,7 %) лиц мужского пола и 35 (49,3 %) женского, с морфологически верифицированным диагнозом РТК (табл. 1). В исследование включались пациенты с изначальной II и III стадией, в связи с появлением метакронных метастазов.

Основным критерием включения в исследование было наличие не более 5-ти вторичных очагов КРР в одном или нескольких органах.

Учитывая ретроспективный дизайн исследования, мутационный статус первичной опухоли был исключен из перечня исследуемых показателей вследствие отсутствия данных по ряду наблюдений.

Таблица 1. Характеристика исследуемых больных

Показатель	Число пациентов
Стадия заболевания	<i>n</i> (%)
II	16 (22,5 %)
III	15 (21,1 %)
IV	40 (56,4 %)
Степень дифференцировки опухоли	
G1	21 (29,6 %)
G2	38 (53,5 %)
G3	12 (16,9 %)

В зависимости от методов лечения больные разделены на 2 группы. В первую группу включены 35 больных, которым на первом этапе комплексного лечения проводилось одномоментное удаление первичной опухоли и метастатических очагов с последующим проведением химиотерапии. Во вторую группу включены клинические данные о 36 больных, которым на первом этапе комплексного лечения проводилось удаление первичного очага с последующим проведением лекарственной противоопухолевой терапии. Пациенты в данной группе оперированы по срочным показаниям в виду угрозы массивного кровотечения из первичной опухоли, а также в условиях формирующейся кишечной непроходимости.

В первую группу включены клинические данные о 35 больных КРР с олигометастазами, из них – 15 (42,9 %) мужчин и 20 (57,1 %) женщин. Средний возраст пациентов составил $58 \pm 3,4$ лет. Первично колоректальная карцинома располагалась в прямой кишке – у 15 (42,8 %) пациентов, в сигмовидной кишке – у 13 (37,1 %) пациентов, в ректосигмоидном отделе – у 4 (11,4 %) пациентов и в поперечной ободочной кишке – у 2 (5,7 %) пациентов, в слепой кишке – у 1 (2,6 %) пациента.

Расположение олигометастазов в печени диагностировано в 18 (45 %) случаях, в легких выявлено в 7 (13,8 %) случаях, одномоментное поражение легких и печени – в 6 (11,6 %) случаях, поражение правой подвздошной области – в 1 (2 %) случае, метастаз передней брюшной стенки – в 1 (2 %) случае, в яичнике – в 2 (11,6 %) случаях. Число метастатических узлов у каждого пациента варьировало от 1 до 5 и в среднем составило $3,4 \pm 1,2$ очагов. Средняя сумма диаметров метастатических узлов в наибольшем измерении составила $4,1 \pm 1,2$ см.

Во вторую группу вошли клинические данные 36 больных КРР с олигометастатическим поражением, из них 15 женщин и 21 мужчина. Средний возраст пациентов составил $59,3 \pm 2,1$ лет.

Первичная опухоль располагалась в прямой кишке – у 15 (41,2 %) пациентов, в сигмовидной кишке – у 10 (33,3 %) пациентов, в ректосигмоидном отделе – у 5 (9,8 %) пациентов и в поперечной ободочной кишке – у 4 (13,7 %) пациентов, в слепой кишке – у 2 (2 %) пациента.

Расположение олигометастазов в печени диагностировано в 16 (45 %) случаях, в легких выявлено в 9 (13,8 %) случаях, одномоментное поражение легких и печени – в 8 (11,6 %) случаях, одномоментное поражение яичника и ректовагинальной перегородки –

в 1 (2 %) случае, в лимфоузле левой аксиллярной области – в 1 (2 %) случае, одномоментное поражение пахового л/у слева, надпочечника и легких – в 1 (2 %) случае. Число метастатических узлов у каждого пациента варьировало от 1 до 5 и в среднем составило $3,7 \pm 1,1$ очагов. Средняя сумма диаметров метастатических узлов в наибольшем измерении составила $4,4 \pm 0,9$ см. При сравнительном анализе исследуемых групп больных статистически значимых отличий по полу, возрасту, количеству метастатических очагов и распространенности опухолевого процесса не выявлено.

В результате анализа полученных данных в группе больных одномоментного хирургического лечения выявлено, что на первом этапе комплексного лечения в 4 (11,4 %) случаях выполнена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки (БПЭ) + резекция печени, в 1 (2,8 %) случае – БПЭ + удаление метастаза правой подвздошной области, в 4 (11,4 %) случаях – передняя резекция прямой кишки + резекция легкого + резекция печени, в 3 (8,6 %) случаях – передняя резекция прямой кишки + резекция легких, передняя резекция прямой кишки + резекция печени произведена в 5 (14,3 %) случаях. Резекция сигмовидной кишки + резекция печени + резекция легких выполнена в 2 (5,7 %) случаях, резекция сигмовидной кишки + резекция легких – в 4 (11,4 %) случаях, резекция сигмовидной кишки + резекция яичника – в 1 (2,8 %) случае, резекция сигмовидной кишки + резекция печени – в 2 (5,7 %) случаях. Операция типа Гартмана + метастазэктомия передней брюшной стенки выполнено в 1 (2,8 %) случае, в 5 (14,3 %) случаях произведена операция типа Гартмана + резекция печени. Оперативное вмешательство в объеме правосторонней гемиколэктомии + резекция печени выполнено в 1 (2,8 %) случае, правосторонняя гемиколэктомия + резекция яичника – в 1 (2,8 %) случае. Левосторонняя гемиколэктомия + резекция печени выполнено в 1 (2,8 %) случае.

На втором этапе комплексного лечения пациентам первой группы проводилась системная ХТ по следующим режимам: XELOX – в 13 (37,1 %) случаях, FOLFOX-6 – в 11 (31,4 %) случаях, XELIRI – в 3 (8,6 %) случаях, капецитабин в монорежиме – в 5 (14,3 %) случаях, Мейо – в 2 (5,7 %) случаях, FOLFIRI – в 1 (2,8 %) случае.

В группе хирургического лечения первичного очага с последующей ХТ на первом этапе комплексного лечения в 6 (16,7 %) случаях выполнена БПЭ,

в 13 (36,1 %) случаях – передняя резекция прямой кишки, в 5 (13,9 %) случаях операция типа Гартмана, в 6 (16,7 %) случаях – резекция сигмовидной кишки, в 2 (5,5 %) случаях – резекция поперечно-ободочной кишки, в 3 (8,3 %) случаях – правосторонняя гемиколэктомия, в 1 (2,8 %) случае – левосторонняя гемиколэктомия.

На втором этапе комплексного лечения пациентам второй группы проводилась системная ХТ по следующим режимам: XELOX – в 12 (33,3 %) случаях, FOLFOX-6 – в 10 (27,8 %) случаях, XELIRI – в 2 (5,5 %) случаях, капецитабин в монорежиме – в 3 (8,3 %) случаях, Мейо – в 5 (13,9 %) случаях, FOLFIRI – 3 (8,3 %) случаях, иринотекан в монорежиме – в 1 (2,8 %) случае.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате объективной оценки эффективности проведенного лечения на основании комплексного обследования выявлено, что в группе одномоментного хирургического лечения больных ответ достигнут в 19 (54,3 %) случаях, прогрессирование диагностировано в 16 (45,7 %) случаях. Медиана безрецидивной выживаемости составила $17,8 \pm 6,3$ мес.

В группе удаления первичной опухоли ответ получен в 3 (8,3 %) случаях, стабилизация достигнута в 14 (38,9 %) случаях, в 19 (52,8 %) случаях выявлено прогрессирование опухолевого процесса. Медиана безрецидивной выживаемости составила $9,2 \pm 3,2$ мес.

Годичная, двух- и трехлетняя выживаемость в группе одномоментного удаления первичной опу-

холи и олигометастазов и в группе удаления первичной опухоли составила 97,1, 88,6, 77,1 и 100, 80,5, 72,2 % соответственно.

Общая выживаемость в группе одномоментного удаления первичной опухоли и олигометастазов составила $63 \pm 3,9$ мес., в группе удаления первичной опухоли – $58 \pm 3,8$ мес., $p > 0,05$ (рис. 1).

Высокий РЭА, наличие стадии (в момент диагностирования) IIIC, и группа (одномоментное удаление первичной опухоли и метастатических очагов с последующим проведением химиотерапии или удаление первичной опухоли + ХТ) были независимыми предикторами, влияющими на выживаемость в модели Кокса (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на значительный прогресс в современной онкологии, основным методом лечения больных с олигометастазами КРР по-прежнему остается хирургический. Наиболее благоприятным вариантом при синхронных метастазах является симультанная операция, т.е. одномоментное удаление первичного очага и олигометастазов. Патютко Ю. И. и соавт. провели исследование, в котором сравнили результаты одномоментного удаления первичной опухоли и олигометастазов, и последовательных удалений. 3- и 5-летняя выживаемость при симультанной операции составила 48 и 35 %, при поэтапных операциях – 55 и 38 % [28].

При локализации олигометастазов в легких в выборе хирургической тактики предпочтение отдается симультанному вмешательству [29].

Системное лечение пациентов с олигометастазами КРР включает в себя химиотерапию на основе фторпиримидинов, оксалиплатина, иринотекана, а также лечение таргетными препаратами. В качестве 1 линии при нерезектабельном метастатическом КРР используют комбинированные схемы на основе фторурацила с оксалиплатином (FOLFOX, XELOX, FLOX) или иринотеканом (FOLFIRI, XELIRI) [30], а также тройную комбинацию оксалиплатина, фторпиримидинов, кальция фолината и иринотекана (FOLFOXIRI).

В представленном клиническом исследовании проводилась сравнительная оценка эффективности проводимого лечения больных КРР с олигометастазами в зависимости от варианта комплексного подхода. Полученные результаты оказались разнонаправленными – ответ на лечение и прогрессирование получены в 54,3 и 45,7 % случаях в группе одномоментного

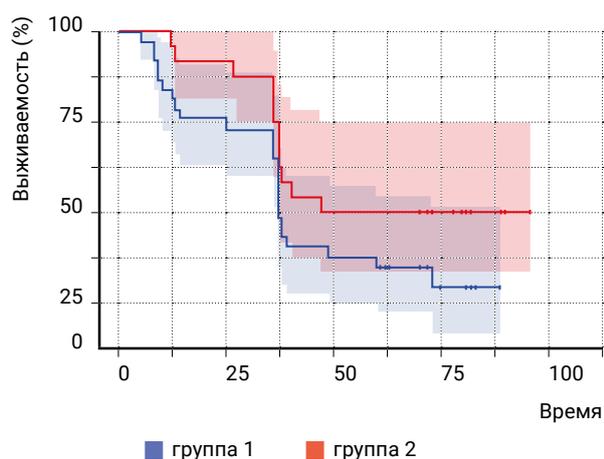


Рис. 1. Общая выживаемость больных обеих групп (1 – группа одномоментного хирургического удаления первичного очага и олигометастазов, 2 – группа хирургического удаления первичного очага с последующей химиотерапией)

удаления первичной опухоли и олигометастазов против 47,2 и 52,8 % случаев в группе удаления первичной опухоли без олигометастазов соответственно. Медиана безрецидивной выживаемости оказалась короче в группе удаления первичной опухоли без метастазов (табл. 2). Общая годовая выживаемость больных достигнута 100 % в группе удаления первичной опухоли без метастазов в сравнении с 97,1 % в группе одномоментного хирургического лечения. Такой результат сопряжен с высоким риском летальности в течение первого года на фоне послеоперационных осложнений при выполнении обширных оперативных вмешательств в группе одномоментного удаления первичной опухоли и олигометастазов.

Показатель 3-летней выживаемости выше в группе одномоментного хирургического лечения – 77,1 против 72,2 % в группе хирургического удаления первичной опухоли.

Таким образом, при выборе лечения пациентов с олигометастатическим поражением КРР важно правильно оценить все риски осложнений и принять единственный вариант лечения для конкретного пациента, с участием онкологов, хирургов, радиологов и химиотерапевтов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы в лечении больных с олигометастазами КРР произошли значительные изменения. Следует отметить, что окончательная тактика ведения данных больных не определена и сегодня. Выбор тактики лечения зависит прежде всего от локализации и распространенности опухолевого процесса, количества метастазов и пораженных ими органов, в связи с чем подход к лечению пациентов с олигометастазами КРР должен быть индивидуальным. Удаление олигометастазов ассоциировано с некоторым увеличением общей выживаемости, хотя разница не достигала статистической значимости. Высокий РЭА, наличие стадии (в момент диагностирования) IIIC и группа (одномоментное удаление первичной опухоли и метастатических очагов с последующим проведением химиотерапии или удаление первичной опухоли + ХТ) были независимыми предикторами, влияющими на выживаемость в модели Кокса. Необходимы дальнейшие исследования с увеличением размера выборки.

Таблица 2. Факторы, влияющие на выживаемость пациентов (модель регрессии Кокса)

Предикторы	Кэфф.	ДИ	P
Группа (осн., контр.)	2,49	1,02 – 6,06	0,045
Макс. диам. метастаза	1,24	1,01 – 1,51	0,040
Сумма диаметров метастазов	1,03	0,96 – 1,11	0,417
Возраст	0,98	0,94 – 1,02	0,388
Стадия IIA	1,88	0,18 – 19,11	0,595
Стадия IIB	0,00	0,00 – Inf	0,998
Стадия IIIB	0,30	0,02 – 4,10	0,364
Стадия IIIC	13,81	1,13 – 168,96	0,040
Стадия IIIA	4,54	0,18 – 115,29	0,359
Стадия IIIB	0,30	0,01 – 6,84	0,450
Стадия IIB	16,64	0,83 – 332,56	0,066
Стадия IV	1,55	0,16 – 15,16	0,708
Стадия IVa	0,00	0,00 – Inf	0,998
Высокий АФА	0,89	0,10 – 7,78	0,917
Высокий РЭА	2,75	1,13 – 6,67	0,025
Высокий Ca19-9	1,27	0,41 – 3,93	0,679
Наблюдений		71	
R ² Nagelkerke		0,493	

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020, 236 с.
3. Acciuffi S, Meyer F, Bauschke A, Croner R, Settmacher U, Altendorf-Hofmann A. Solitary colorectal liver metastasis: overview of treatment strategies and role of prognostic factors. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022 Mar;148(3):657–665. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03880-4>
4. Al Battal M, Kanaan C, Labaied N, Breuskin I, Leboulleux S, Soufan R, et al. Colon Cancer Metastasis Within a NIFTP: A Case Report and Review of the Literature. *Head Neck Pathol*. 2020 Sep;14(3):833–836. <https://doi.org/10.1007/s12105-019-01089-z>
5. Miura T, Mitsunori Y, Takeuchi M, Wada Y, Ishihara S, Nakajima Y, et al. A Case of Synchronous Solitary Splenic Metastasis of Sigmoid Colon Cancer Treated with Laparoscopic Resection. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2022 Apr;49(4):441–443.
6. Gkikas A, Kakos C, Lampridis S, Godolphin PJ, Patrini D. Preoperative prognostic factors for 5-year survival following pulmonary metastasectomy from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2023 Mar 1;63(3):ezad059. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezad059>
7. Xu J, He Y, Cai Y, Huang Y, He Y. Isolated splenic metastases from rectal carcinoma 5 years after surgery: Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Jan 13;102(2):e32493. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032493>
8. Chen L, Wang D, Mao W, Huang X, He C. A Case of Long-term Survival after Curative Resection for Synchronous Solitary Adrenal Metastasis from Rectal Cancer. *Pak J Med Sci*. 2014 Jan;30(1):216–219. <https://doi.org/10.12669/pjms.301.4341>
9. Van der Geest LGM, Lam-Boer J, Koopman M, Verhoef C, Eiferink MAG, de Wilt JHW. Nationwidetrends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases. *Clin Exp Metastasis*. 2015 Jun;32(5):457–465. <https://doi.org/10.1007/s10585-015-9719-0>
10. Steele G. Natural History Studies and the Evolution of Regional Treatment Modalities for Patients With Isolated Liver Metastases From Primary Colon and Rectum Carcinoma. *Cancer Control*. 1996 Jan;3(1):34–41. <https://doi.org/10.1177/107327489600300104>
11. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, Hoyer M, Iyengar P, Kindts I, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol*. 2020 Jul;148:157–166. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.04.003>
12. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Nov 5;1:15065. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.65>
13. Norén A, Eriksson HG, Olsson LI. Selection for surgery and survival of synchronous colorectal liver metastases; a nationwide study. *Eur J Cancer*. 2016 Jan;53:105–114. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.10.055>
14. Karoui M, Roudot-Thoraval F, Mesli F, Mitry E, Aparicio T, Des Guetz G, et al. Primary colectomy in patients with stage IV colon cancer and unresectable distant metastases improves overall survival: results of a multicentric study. *Dis Colon Rectum*. 2011 Aug;54(8):930–938. <https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e31821cced0>
15. Seo GJ, Park JW, Yoo SB, Kim SY, Choi HS, Chang HJ, et al. Intestinal complications after palliative treatment for asymptomatic patients with unresectable stage IV colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2010 Jul 1;102(1):94–99. <https://doi.org/10.1002/jso.21577>
16. Zeyara A, Torén W, Søreide K, Andersson R. The liver-first approach for synchronous colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis of completion rates and effects on survival. *Scand J Surg*. 2022;111(1):14574969211030131. <https://doi.org/10.1177/14574969211030131>
17. Wang SH, Song L, Tang JY, Sun WP, Li Z. Safety and long-term prognosis of simultaneous versus staged resection in synchronous colorectal cancer with liver metastasis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2022 Dec 19;27(1):297. <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00937-z>
18. Hopt UT, Drognitz O, Neeff H. Timing of resection in patients with colorectal carcinoma and synchronous liver metastases. *Zentralbl Chir*. 2009 Sep;134(5):425–429. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1224612>
19. Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg*. 2006 Jul;93(7):872–878. <https://doi.org/10.1002/bjs.5346>

20. Méndez Romero A, de Man RA. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: From technological evolution to improved patient care. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016 Aug;30(4):603–616. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.06.003>
21. Folprecht G, Martinelli E, Mazard T, Modest DP, Tsuji A, Esser R, et al. Triplet chemotherapy in combination with anti-EGFR agents for the treatment of metastatic colorectal cancer: Current evidence, advances, and future perspectives. *Cancer Treat Rev*. 2022 Jan;102:102301. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102301>
22. Symonds LK, Cohen SA. Use of perioperative chemotherapy in colorectal cancer metastatic to the liver. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2019 Oct;7(5):301–311. <https://doi.org/10.1093/gastro/goz035>
23. Стукалова О. Ю., Поликарпов А. А., Ищенко Р. В. Химиоэмболизация печеночной артерии при лечении больных с химиорезистентными метастазами колоректального рака. *Обзор. Хирургическая практика*. 2021;(3):61–68. <https://doi.org/10.38181/2223-2427-2021-3-61-68>, EDN: UIXOVJ
24. Karanicolos P, Beecroft JR, Cosby R, David E, Kalyvas M, Kennedy E, et al. Regional Therapies for Colorectal Liver Metastases: Systematic Review and Clinical Practice Guideline. *Clin Colorectal Cancer*. 2021 Mar;20(1):20–28. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.09.008>
25. Yu Q, Zhang L, Fan S, Huang L, Wang X, Xindun C. The significance of transarterial chemoembolization combined with systemic chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable metachronous colorectal carcinoma with liver metastases. *J Cancer Res Ther*. 2016 Dec;12(Supplement):C205–C211. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.200603>
26. Lin YM, Paolucci I, Brock KK, Odisio BC. Image-Guided Ablation for Colorectal Liver Metastasis: Principles, Current Evidence, and the Path Forward. *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 4;13(16):3926. <https://doi.org/10.3390/cancers13163926>
27. Matsui Y, Tomita K, Uka M, Umakoshi N, Kawabata T, Munetomo K, et al. Up-to-date evidence on image-guided thermal ablation for metastatic lung tumors: a review. *Jpn J Radiol*. 2022 Oct;40(10):1024–1034. <https://doi.org/10.1007/s11604-022-01302-0>
28. Патютко Ю. И., Чучуев Е. С., Подлужный Д. В., Поляков А. Н., Агафонова М. Г. Хирургическая тактика в лечении больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печень. *Онкологическая колопроктология*. 2011;2:13–19.
29. Рябов А. Б., Пикин О. В., Колбанов К. И., Глушко В. А., Вурсол Д. А., Александров О. А. Современные подходы к лечению больных с метастазами колоректального рака в легких. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена*. 2018;7(6):52–59. <https://doi.org/10.17116/onkolog2018705152>, EDN: YVRHLN
30. Sadot E, Groot Koerkamp B, Leal JN, Shia J, Gonen M, Allen PJ, et al. Resection margin and survival in 2368 patients undergoing hepatic resection for metastatic colorectal cancer: surgical technique or biologic surrogate? *Ann Surg*. 2015 Sep;262(3):476–485. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001427>

Информация об авторах:

Калмыкова Эльмира Олеговна ✉ – врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5842-1250>

Ищенко Роман Викторович – д.м.н., директор, ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В. К. Гусака» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Донецк, Российская Федерация; профессор кафедры хирургических болезней, Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0260-6922>, SPIN: 9021-7370, AuthorID: 1045336

Стукалова Оксана Юрьевна – врач-колопроктолог, онколог, Медицинский центр «АЛЛОРО», г. Фрязино, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3748-4750>, SPIN: 4109-2387, AuthorID: 934990

Филимонов Дмитрий Алексеевич – д.м.н., заместитель директора по научной работе, ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В. К. Гусака» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Донецк, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4542-6860>, SPIN: 1491-8262, AuthorID: 786590, Scopus Author ID: 58385159700

Вклад авторов:

Калмыкова Э. О. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста;
Ищенко Р. В. – научное руководство, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи;
Стукалова О. Ю. – концепция и дизайн исследования, редактирование;
Филимонов Д. А. – концепция и дизайн исследования, редактирование, доработка текста.

Роль регионарной химиотерапии в лечении больных с метастазами колоректального рака в печени, не контролируемые системной химиотерапией

О. Ю. Стукалова^{1✉}, Р. В. Ищенко^{2,3}, А. А. Поликарпов⁴, А. И. Фармонкулова³

¹ Медицинский центр «АЛЛОРО», г. Фрязино, Российская Федерация

² ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В. К. Гусака» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Донецк, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», г. Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

✉ docstukalova@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Улучшить результаты лечения больных с нерезектабельными метастазами колоректального рака в печени, не контролируемые системной химиотерапией.

Пациенты и методы. В настоящее исследование включены клинические данные о лечении 76 пациентов с метастазами колоректального рака в печени, не контролируемые системной химиотерапией. На первом этапе комплексного лечения пациентам проведено удаление первичной опухоли по срочным показаниям с последующим проведением системной химиотерапии в адьювантном режиме. Через $24,5 \pm 0,2$ месяцев у пациентов диагностировано метастатическое поражение печени, в связи с чем начата системная химиотерапия. После смены двух линий лекарственной терапии с зарегистрированной прогрессией онкологического процесса, метастазы в печени были признаны не контролируемые системной химиотерапией, после чего больные были включены в настоящее исследование и разделены на две группы. В исследуемую группу включены 40 пациентов, которым проводилась регионарная химиотерапия. В контрольную группу включены 36 пациентов, которым продолжена системная химиотерапия с последующей сменой линий. Оценка эффективности проводилась согласно шкалам RECIST 1.1 и mRECIST, а также оценивалась общая годовая, двух- и трехлетняя выживаемость.

Результаты. Медиана общей выживаемости больных контрольной и исследуемой групп составила $30,0 \pm 0,8$ и $41,5 \pm 0,5$ месяцев соответственно, $p < 0,05$. Общая годовая, двух- и трехлетняя выживаемость больных контрольной и исследуемой групп составила 94,4, 69,4, 33,3 и 100, 82,5, 57,5 % соответственно, $p < 0,05$. Медиана продолжительности жизни умерших больных контрольной и исследуемой групп составила $22,5 \pm 0,4$ и $27,0 \pm 0,4$ месяцев.

Заключение. В результате сравнительного анализа выявления нежелательных явлений и осложнений проводимого лечения, выяснили, что больные исследуемой группы перенесли лечение значительно легче, нежели больные контрольной группы – у больных в группе системной химиотерапии осложнения средней и тяжелой степени выявлены в 44,4 % случаев, в исследуемой группе – в 2,5 % случаев. По результатам проведенного клинического исследования, регионарная химиотерапия является эффективным методом лечения больных с метастазами рака толстой кишки в печени, не контролируемые системной химиотерапией и ассоциирована со статистически значимым увеличением общей выживаемости ($p < 0,05$). Для более детального изучения преимуществ регионарной химиотерапии в данной категории больных необходимо дальнейшее проведение проспективных клинических исследований.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы в печень, химиоэмболизация печеночной артерии, химиорезистентные метастазы

Для цитирования: Стукалова О. Ю., Ищенко Р. В., Поликарпов А. А., Фармонкулова А. И. Роль регионарной химиотерапии в лечении больных с метастазами колоректального рака в печени, не контролируемые системной химиотерапией. Южно-Российский онкологический журнал. 2024; 5 (4):29-37. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-4-4>, <https://elibrary.ru/cfoldg>

Для корреспонденции: Стукалова Оксана Юрьевна – врач-колопроктолог, онколог, Медицинский центр «АЛЛОРО», г. Фрязино, Российская Федерация
Адрес: 141195, Российская Федерация, г. Фрязино, ул. Октябрьская, д. 9
E-mail: docstukalova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3748-4750>
SPIN: 4109-2387, AuthorID: 934990

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола заседания № 01-04/2024 от 04.04.2024 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Статья поступила в редакцию 07.06.2024; одобрена после рецензирования 11.11.2024; принята к публикации 17.11.2024

© Стукалова О. Ю., Ищенко Р. В., Поликарпов А. А., Фармонкулова А. И., 2024

Main aspects of personalized approach to the treatment of patients with chemotherapy resistant metastatic colorectal cancer

O. Yu. Stukalova^{1✉}, R. V. Ishchenko^{2,3}, A. A. Polikarpov⁴, A. I. Farmonkulova³

¹ ALLORO Medical Center, Fryazino, Russian Federation

² V. K. Gusak institute of emergency and reconstructive surgery, Donetsk, Russian Federation

³ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

⁴ Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov, St. Petersburg, Russian Federation

✉ docstukalova@mail.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. To improve the results of treatment of patients with unresectable metastases of colorectal cancer in the liver that are not controlled by systemic chemotherapy.

Materials and methods. The study includes clinical data on the treatment of 76 patients with metachronous metastases of colorectal cancer in the liver that are not controlled by systemic chemotherapy. Patients underwent removal of the primary tumor according to urgent indications at the first stage of complex treatment, followed by systemic chemotherapy in an adjuvant mode. After 24.5 ± 0.2 months, patients were diagnosed with metastatic liver damage, and therefore systemic chemotherapy was initiated. After changing two lines of drug therapy with a registered progression of the oncological process, liver metastases were recognized as uncontrolled by systemic chemotherapy. After that patients were included in the given study and divided into two groups. The study group included 40 patients who underwent regional chemotherapy. The control group included 36 patients who continued systemic chemotherapy with subsequent line changes. The effectiveness was evaluated according to the RECIST 1.1 and mRECIST scales, as well as the overall one-year, two- and three-year survival rates.

Results. The median overall survival of patients in the control and study groups was 30.0 ± 0.8 and 41.5 ± 0.5 months, respectively, $p < 0.05$. The total one-year, two- and three-year survival of patients in the control and study groups was 94.4 %, 69.4 %, 33.3 % and 100 %, 82.5 %, 57.5 %, respectively, $p < 0.05$. The median life expectancy of deceased patients in the control and study groups was 22.5 ± 0.4 and 27.0 ± 0.4 months.

Conclusions. As a result of a comparative analysis of the detection of adverse events and complications of the treatment, patients of the study group underwent treatment much easier than patients of the control group – in patients in the group of systemic chemotherapy, moderate and severe complications were detected in 44.4 % of cases, in the study group – in 2.5 % of cases. According to the results of a clinical study, regional chemotherapy is an effective method of treating patients with colon cancer metastases in the liver that are not controlled by systemic chemotherapy and is associated with a statistically significant increase in overall survival ($p < 0.05$). For a more detailed study of the benefits of regional chemotherapy in this category of patients, further prospective clinical studies are necessary.

Keywords: colorectal cancer, liver metastases, hepatic artery chemoembolization, chemotherapy resistant metastases

For citation: Stukalova O. Yu., Ishchenko R. V., Polikarpov A. A., Farmonkulova A. I. Main aspects of personalized approach to the treatment of patients with chemotherapy resistant metastatic colorectal cancer. South Russian Journal of Cancer. 2024; 5(4): 29-37. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-4-4>, <https://elibrary.ru/cfoldg>

For correspondence: Oksana Yu. Stukalova – MD, coloproctologist, oncologist, ALLORO Medical Center, Fryazino, Russian Federation

Address: 9 Oktyabrskaya str., Fryazino 141195, Russian Federation

E-mail: docstukalova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3748-4750>

SPIN: 4109-2387, AuthorID: 934990

Compliance with ethical standards: the study was carried out in compliance with the ethical principles set forth in the Declaration of the World Medical Association of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Committee on Biomedical Ethics at the Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov (extract from the minutes of the meeting No. 01-04/2024 dated 04/04/2024). Informed consents were received from all participants of the study

Funding: this work was not funded

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article

The article was submitted 07.06.2024; approved after reviewing 11.11.2024; accepted for publication 17.11.2024

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время рак толстой кишки занимает одну из ведущих позиций среди всех онкологических заболеваний [1–3]. Одной из основных причин смерти больных со злокачественными опухолями толстой кишки является распространенность онкологического процесса, которая у 20–60 % больных проявляется в виде метастатического поражения печени [4–6]. Без специального противоопухолевого лечения пациентов с метастатическим поражением печени продолжительность жизни не превышает один год [3].

Прогрессивное развитие онкологии привело к глубокому пониманию биологии опухолей толстой кишки и определило необходимость выполнения иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований, благодаря чему стало возможным применение персонализированного лечебного подхода [7, 8]. Однако основным методом лечения больных распространенными формами колоректального рака (КРР) на сегодняшний день остается системная химиотерапия (СХТ) [9–11].

Существует обширная группа пациентов с биллобарным метастатическим поражением печени, которым проведение СХТ необходимо прекращать ввиду развития химиорезистентности или нежелательных явлений [12, 13]. Вопрос о возможных вариантах лечения данных больных остается открытым и на сегодняшний день.

Цель исследования: улучшить результаты лечения больных с нерезектабельными метастазами колоректального рака в печени, не контролируемые системной химиотерапией.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 76 пациентов в возрасте от 40 лет до 81 года с морфологически подтвержденным диагнозом рака толстой кишки. Средний

возраст составил $63,6 \pm 8,7$ лет. Первичная опухоль представлена аденокарциномой различной степени злокачественности – в 23 (30,3 %) случаях диагностирована высокодифференцированная аденокарцинома (G1), в 48 (63,1 %) случаях и в 5 (6,6 %) случаях выявлена умеренно- (G2) и низкодифференцированная (G3) аденокарцинома соответственно.

Всем пациентам на первом этапе комплексного лечения было проведено хирургическое лечение по срочным показаниям в связи с развитием кишечной непроходимости (88,2 %) и угрозой развития массивного кровотечения (11,8 %), направленное на удаление первичной опухоли толстой кишки. В 25 (32,9 %) случаях выполнена правосторонняя гемиколэктомия, в 17 (22,4 %) случаях – резекция сигмовидной кишки, в 19 (25,0 %) случаях – передняя резекция прямой кишки, в 6 (7,9 %) случаях – левосторонняя гемиколэктомия и в 9 (11,8 %) случаях произведена резекция поперечно-ободочной кишки. После выполнения оперативного вмешательства производилось гистологическое исследование операционного материала с последующим определением окончательной стадии согласно TNM-классификации (8-я редакция).

Стадия T1 выявлена в 11 (14,5 %) случаях, стадия T2 диагностирована в 29 (38,2 %) случаях, стадии T3 и T4 выявлены в 27 (35,5 %) и 9 (11,8 %) случаях соответственно. При оценке регионарного метастазирования в 32 (42,1) случаях установлена стадия N0, в 29 (38,2 %) случаях – N1, в 15 (19,7 %) случаях – N2 (табл. 1). Отдаленного метастазирования выявлено не было ни у одного больного.

Во всех случаях пациентам выполнена радикальная резекция первичной опухоли R0.

В обязательном порядке всем пациентам проводилось молекулярно-генетическое исследование, определяющее мутации в генах KRAS, NRAS, BRAF. У 19 (25,0 %) больных выявлены мутации KRAS. У 57 (75,0 %) больных диагностированы дикие типы KRAS и NRAS. Учитывая неблагоприятный прогноз

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от категорий T и N

Категория	N0	N1	N2
T1	8(10,5 %)	3(3,9 %)	0
T2	11(14,5 %)	13(17,1 %)	5(6,6 %)
T3	9(11,8 %)	11(14,5 %)	7(9,2 %)
T4	2(2,6 %)	4(5,3 %)	3(3,9 %)

и необходимость более агрессивного лечения больных с наличием мутаций в гене BRAF, последние в настоящее исследование включены не были.

В 51 (67,1 %) случае пациентам проведена системная химиотерапия в адъювантном режиме – в 48 (63,1 %) случаях больным с распространением опухолевого процесса pT1–4N+ и в 3 (3,9 %) случаях у больных с pT3N0M0, которые имели факторы негативного прогноза (высокую степень злокачественности первичной опухоли, перинеуральную и лимфоваскулярную инвазию). В 39 (51,3 %) случаях пациентам проведена лекарственная терапия в режиме XELOX, в 37 (48,7 %) случаях использовался режим FOLFOX. В среднем каждому пациенту проведено по $6,4 \pm 1,4$ курсов ХТ (рис. 2).

Как видно из рисунка 2, в двух случаях проведение системной химиотерапии ограничено одним и двумя курсами. Лечение больных было прервано в связи с развитием нежелательных явлений. В одном случае на 7-е сутки после проведения первого курса лекарственной терапии в режиме XELOX диагностирован инфаркт миокарда. Во втором случае, после второго курса ХТ в режиме FOLFOX выявлена острая язва желудка.

Все пациенты, клинические данные которых включены в настоящее исследование, проходили регулярные контрольные обследования согласно клиническим рекомендациям. Медиана до прогрессирования опухолевого процесса составила $24,5 \pm 0,2$ месяцев. У всех пациентов диагностировано билобарное метастатическое поражение печени. В среднем у каждого

больного диагностировано $5,1 \pm 1,4$ метастатических очагов. Средняя сумма диаметров в наибольшем измерении образований печени у каждого больного составила $49,9 \pm 12,7$ мм (рис. 3).

После выявления образований печени согласно данным компьютерной томографии с в/в контрастированием, выполнялась чрескожная чрепечеченочная трепан-биопсия под УЗ-наведением. Во всех случаях морфологическая картина метастатических очагов соответствовала первичной опухоли.

После получения гистологического подтверждения вторичных очагов печени проводилось коллегиальное обсуждение дальнейшей лечебной тактики с участием онколога, хирурга, химиотерапевта, радиолога. В результате чего пациентам назначена химиотерапия в следующих режимах: модифицированный FOLFOX6 – в 22 (28,9 %) случаях, XELOX – в 14 (18,4 %) случаях, FOLFIRI – в 24 (31,6 %) случаях, XELIRI – в 11 (14,5 %) случаях, капецитабин в монотерапии в 5 (6,6 %) случаях. Курсы химиотерапии проводились на фоне биотерапии. Учитывая данные молекулярно-генетического исследования, в 19 (25,0 %) случаях пациентам назначен бевацизумаб, в 57 (75,0 %) случаях – эрбитукс. Эффективность проводимого лекарственного лечения оценивалась после четвертого курса.

При выполнении контрольного обследования после четвертого курса ПХТ у 66 (86,8 %) больных выявлено прогрессирование опухолевого процесса, в 10 (13,2 %) случаях выявлены нежелательные явления, в связи с чем химиотерапевтическое лече-



Рис. 1. Распределение больных по стадиям опухолевого процесса согласно TNM-классификации

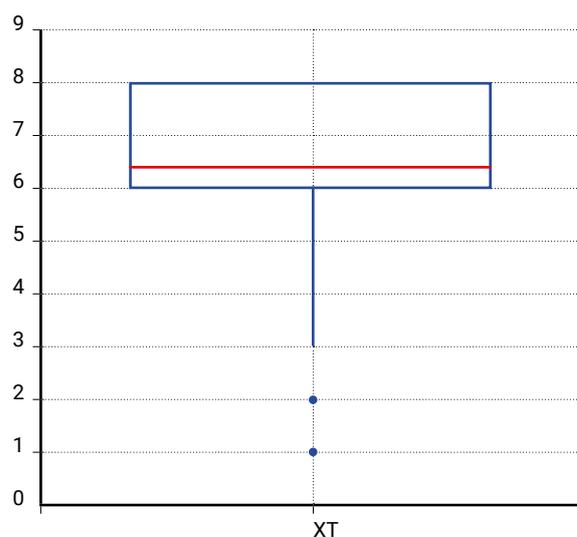


Рис. 2. Распределение больных по количеству проведенных курсов СХТ

ние было прервано. У пациентов с прогрессирующим опухолевым процессом в 46 (60,5 %) случаях диагностировано увеличение таргетных очагов, в 17 (22,4 %) случаях зарегистрировано появление новых очагов, в 28 (36,8 %) случаях – выявлено повышение показателей онкомаркеров крови (СА 19–9, раково-эмбриональный антиген, альфафетопротеин) в сравнении с исходным уровнем. Пациентам произведена смена линии химиотерапии. В 26 (34,2 %) случаях назначена ХТ в режиме FOLFIRI, в 27 (35,5 %) случаях – FOLFOXIRI, в 12 (15,8 %) случаях проводилась монотерапия иринотеканом, в 11 (14,5 %) случаях – XELIRI. После контрольного обследования выявлена дальнейшая прогрессия опухолевого процесса у 59 (77,6 %) больных, в 17 (22,4 %) случаях диагностированы нежелательные явления. Учитывая неэффективность двух линий системной химиотерапии, метастатические очаги признаны химиорезистентными. Учитывая химиорезистентный характер метастатического поражения печени, выполнено молекулярно-генетическое исследование биоптатов очагов печени. В результате чего у 5 (6,6 %) больных выявлена гетерогенность метастатических очагов в сравнении с первичной опухолью, которая заключалась в обнаружении мутантного гена KRAS при диком типе KRAS первичной опухоли. В связи с чем пациентам проведена коррекция биотерапии.

У больных с выраженной степенью токсических проявлений лекарственной терапии метастатические очаги признаны неконтролируемыми системной химиотерапией. Все представленные выше

пациенты включены в настоящее исследование и разделены на две группы.

В первую, исследуемую, группу включены 40 больных с химиорезистентными метастазами в печени, включая 17 пациентов с развитием токсичности средней и тяжелой степени на фоне ХТ. Во вторую, контрольную, группу включены 36 больных с химиорезистентными метастазами печени.

Больным исследуемой группы выполнялась регионарная химиотерапия вторичных очагов печени – химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА) с применением микросфер Biosphere 50–100 μm . В качестве цитостатика использовали иринотекан в первой линии РХТ, при неэффективности последнего в качестве препарата 2 линии использовался доксорубицин.

ХЭПА всем больным выполнялась в следующем режиме – первые два цикла проводились с интервалом 3 недели, затем через 1 месяц после второго цикла выполнялась контрольная компьютерная томография с оценкой эффективности проведенного лечения и последующим решением вопроса о целесообразности продолжения циклов РХТ при получении стабилизации/ответа или смене цитостатика при выявленной прогрессии опухолевого процесса (рис. 4).

Больным контрольной группы производилась смена линий системной химиотерапии. Эффективность лечения оценивалась после четвертого курса СХТ. В качестве 3 линии СХТ использовались следующие режимы: FOLFOXIRI, XELIRI, иринотекан в монотерапии, капецитабин в монотерапии. В каче-

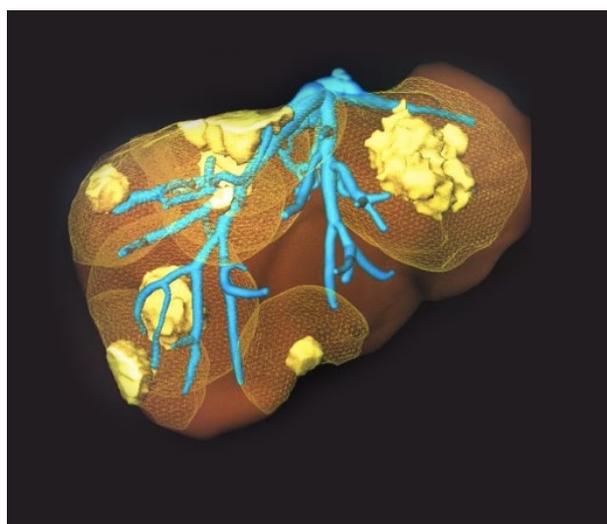


Рис. 3. 3D реконструкция печени больных метастатическим поражением КРР

стве 4 линии СХТ применяли иринотекан в монорежиме, капецитабин в монорежиме и FOLFOXIRI.

Полученные результаты исследования в обеих группах были подвергнуты сравнительному анализу. Оценка эффективности лечения в исследуемой группе проводилась по шкалам response evaluation criteria in solid tumors (RECIST 1.1, 2009 г.) и modied RECIST (mRECIST), в контрольной группе – по шкале RECIST 1.1.

При выявлении одновременного прогрессирования по шкале RECIST 1.1 и стабилизацию или ответ по шкале mRECIST, то есть при локальном ответе диагностировалось экстрапеченочное метастазирование, пациентам продолжалось проведение ХЭПА на фоне возобновления системной химиотерапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Через год после начала проведения РХТ больным исследуемой группы частичный ответ по шкале RECIST 1.1 выявлен у 8 (20,0 %) пациентов, стабилизация опухолевого процесса в печени у больных диагностирована у 18 (45,0 %) больных, прогрессирование метастатического процесса выявлено у 8 (20,0 %) больных. В 6 (15,0 %) случаях зарегистрировано появление нового метастатического очага в печени, несмотря на локальный ответ наблюдаемых очагов, в связи с чем результат расценивался как прогрессирование согласно шкале RECIST 1.1 и стабилизация согласно шкале mRECIST. Летальных исходов в течение 12 месяцев после проведения ХЭ не было.



Рис. 4. Алгоритм проведения регионарной химиотерапии больным исследуемой группы

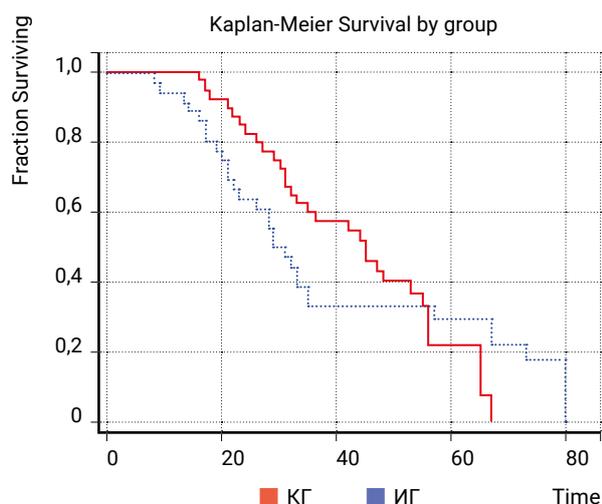


Рис. 5. Общая выживаемость больных исследуемой группы (ИГ) и контрольной группы (КГ)

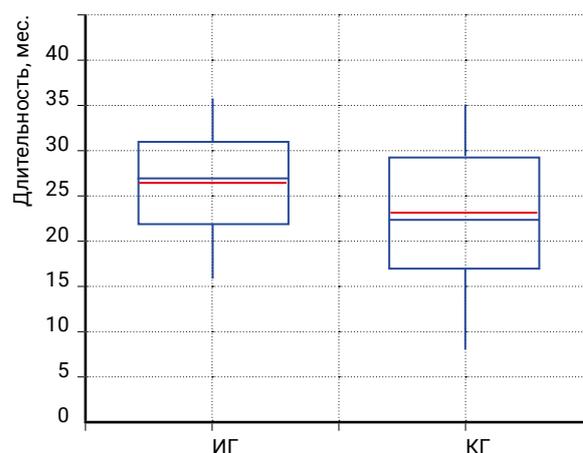


Рис. 6. Продолжительность жизни умерших больных исследуемой (ИГ) и контрольной (КГ) групп

В контрольной группе через один год после включения в настоящее исследование у 16 (44,4 %) пациентов после проведения СХТ по шкале RECIST 1.1 отмечена стабилизация, у 20 (56,6 %) больных диагностировано прогрессирование опухолевого процесса, включая экстрапеченочное метастазирование.

Стоит отметить, что у 5 (13,9 %) больных, которые включены в контрольную группу, с гетерогенным мутационном KRAS-статусом первичной и метастатической опухолей отмечена стабилизация опухолевого процесса на фоне смены таргетной терапии.

Медиана общей выживаемости больных контрольной и исследуемой групп составила $30,0 \pm 0,8$ и $41,5 \pm 0,5$ месяцев соответственно, $p < 0,05$ (рис. 5).

Общая годовая, двух- и трехлетняя выживаемость больных контрольной и исследуемой групп составила 94,4, 69,4, 33,3 и 100, 82,5, 57,5 % соответственно, $p < 0,05$.

Медиана продолжительности жизни умерших больных контрольной и исследуемой группы составила $22,5 \pm 0,4$ и $27,0 \pm 0,4$ месяцев (рис. 6).

Осуществлялся контроль за показателями онкомаркеров: в случае проведения ХЭПА наблюдалось снижение показателей онкомаркеров в 57,5 % случаев, в 42,5 % случаях отмечалось увеличение их уровня.

В случае проведения СХТ у 72,2 % исследуемых зарегистрировано повышение показателей онкомаркеров и только у 27,8 % была стабилизация. Выраженных явлений системной токсичности, печеночной и почечной недостаточности после ХЭПА выявлено не было: у 6 (15,0 %) пациентов наблюдалось изменение показателей по шкале Child-Pugh (повышение максимально на 1 балл от исходных 3–5 баллов). У 9 (22,5 %) пациентов отмечена постэмболизационная гепатотоксичность (повышение активности гамма-глутамилтраспептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ)).

В контрольной группе после проведения системной химиотерапии выявлены токсические реакции и осложнения различной степени выраженности. У 22 (61,1 %) пациентов случаях выявлена гепатотоксичность, у 8 (22,2 %) из которых зарегистрировано ухудшение функционального состояния печени по шкале Child-Pugh. В 10 (27,8 %) случаях выявлена нейротоксичность, которая проявлялась в виде развития периферической полинейропатии. Развитие острой сердечно-сосудистой недостаточности на фоне проведения системной химиотера-

пии выявлено у одного больного (2,8 %), данное осложнение привело к летальному исходу.

В исследуемой группе также была проведена оценка и анализ развившихся осложнений. У всех пациентов отмечено проявление постэмболизационного синдрома (ПЭС), который проявлялся в виде болевого синдрома умеренной интенсивности и гипертермией до $37,4$ °C в течение трех суток после выполнено ХЭПА. Болевой синдром полностью купировался однократной внутримышечной инъекцией препаратами группы нестероидных противовоспалительных средств. У одного пролеченного нами пациента зарегистрирован случай экстрапеченочного введения эмболизата в пузырную артерию. В связи с чем пациент был пролечен консервативно с положительным эффектом. Хирургического вмешательства не потребовалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенная форма КРР является одной из лидирующих причин смерти среди больных злокачественными опухолями во всем мире. Основным органом метастазирования КРР является печень [14].

В настоящее время разработаны и внедрены в клиническую практику методы персонализированного лечебного подхода, разработанные на основании понимания канцерогенеза и биологии опухоли. Согласно клиническим рекомендациям, основным методом выбора лечения больных метастатическим КРР печени является оперативное вмешательство. Однако выполнение резекции печени возможно не более чем в 30 % случаях в силу распространенности опухолевого процесса, технических особенностей или отягощенного коморбидного статуса больных. В связи с чем основным методом лечения больных представленной когорты остается химиотерапия [15].

СХТ сопряжена с высоким риском развития токсичности и химиорезистентности, что требует прерывания лекарственного лечения в первом случае или смену линии СХТ – во втором случае. Таким образом, лечение больных раком толстой кишки с химиорезистентными или не контролируемые химиотерапией метастазами печени является актуальной темой для дискуссий [15–17].

В представленном клиническом исследовании проведен сравнительный анализ между лечением с помощью системной и регионарной химиотера-

пией пациентов с множественными нерезектабельными химиорезистентными метастазами печени. До включения в настоящее исследование больным проведено не менее двух линий ХТ. В результате проведенного клинического исследования, ХЭПА показала высокую эффективность – в 26 (65,0 %) случаях достигнут результат согласно шкале RECIST 1.1 и в 32 (80,0 %) случаях согласно шкале mRECIST в сравнении с 16 (44,4 %) случаями выявления положительного результата у больных контрольной группы. Стоит отметить, что оценка результатов регионарной химиотерапии отдельно по шкале RECIST 1.1 или по шкале mRECIST не достоверно отражают эффективность проводимого лечения. Так, появление новых экстрапеченочных метастазов (прогрессирование по шкале RECIST 1.1) не коррелирует с неэффективностью ХЭПА в силу ограниченного локального воздействия последней, что может сопровождаться ответом согласно шкале mRECIST, что и зафиксировано в 6 случаях у больных исследуемой группы. В связи с чем представленным пациентам необходимо проводить как системную химиотерапию и воздействовать на экстрапеченочные очаги, так и продолжать регионарную химиотерапию.

В результате сравнительного анализа выявления нежелательных явлений и осложнений проводимого лечения, больные исследуемой группы перенесли лечение значительно легче, нежели боль-

ные контрольной группы – у больных в группе СХТ осложнения средней и тяжелой степени выявлены в 44,4 % случаях, в исследуемой группе – в 2,5 % случаях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря персонифицированному подходу, который включает в себя оценку распространенности опухолевого процесса, степень злокачественности первичной опухоли, результаты гистологического и молекулярно-генетического методов исследований, а также степень выраженности нежелательных явлений химиотоксичности и индивидуальных реакций, возможна выработка индивидуального плана лечения, которая позволит увеличить общую и безрецидивную выживаемость больных с неконтролируемыми системной химиотерапией метастазами КРР в печени. По результатам проведенного клинического исследования, регионарная химиотерапия является эффективным методом лечения больных с химиорезистентными метастазами рака толстой кишки в печени и ассоциирована со статистически значимым увеличением общей выживаемости больных в сравнении с системной химиотерапией ($p < 0,05$). Для более детального изучения преимуществ регионарной химиотерапии в данной категории больных, необходимо дальнейшее проведение проспективных клинических исследований.

Список источников

1. Абдулаев М. А., Напольская Е. В., Цикоридзе М. Ю. Современное состояние проблемы малоинвазивных методов локального лечения метастазов колоректального рака в печени. Хирургия и Онкология. 2016;6:43–47. <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2016-6-1-43-47>, EDN: WANYYVF
2. Ионкин Д. А., Жаворонкова О. И., Степанова Ю. А., Гаврилов Я. Я., Вишневецкий В. А., Чжао А. В. Термические методы локальной деструкции (РЧА, криодеструкция, МВА) при метастатическом колоректальном раке печени. Аспирантский вестник Поволжья. 2018;(5-6):127–145. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2018.18.3.127-145>, EDN: BUCJUG
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019, 236 с.
4. Осомбаев М. Ш., Абдрасулов К. Д., Джекшенов М. Д. Непосредственные результаты хирургического лечения колоректального рака синхронными метастазами в печень. Здоровоохранение Кыргызстана. 2022;(4):163–167. <https://doi.org/10.51350/zdravkg2022.4.10.23.163>, EDN: MYZKHQ
5. Стукалова О. Ю., Поликарпов А. А., Ищенко Р. В., Шугушев З. Х. Рентгенэндоваскулярные вмешательства в лечении больных с метастазами колоректального рака в печени после прекращения системной химиотерапии. Клиническая практика. 2022;13(2):59–65. <https://doi.org/10.17816/CLINPRACT108552>, EDN: UYGVHW
6. Шубин В. П., Ачкасов С. И., Сушков О. И., Цуканов А. С. Молекулярно-генетические особенности опухолей толстой кишки при перитонеальном карциноматозе и метастазах рака в печени (обзор литературы). Колопроктология. 2020;19(4(74)):177–187. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-4-177-187>, EDN: XGMLSX

7. Федянин, М. Ю., Тюляндин С. А. Выбор последовательности комбинаций химиопрепаратов и моноклональных антител в лечении больных метастатическим раком толстой кишки. Злокачественные опухоли. 2018;8 (2):50–59. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-2-50-59>, EDN: BSITYS
8. Grozinsky-Glasberg S, Bloom AI, Lev-Cohain N, Klimov A, Besiso H, Gross DJ. The role of hepatic trans-arterial chemoembolization in metastatic medullary thyroid carcinoma: a specialist center experience and review of the literature. *European Journal of Endocrinology*. 2017 Apr 1;176(4):463–470. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0960>
9. Martin J, Petrillo A, Smyth EC, Shaida N, Khwaja S, Cheow HK, et al. Colorectal liver metastases: Current management and future perspectives. *World J Clin Oncol*. 2020 Oct 24;11(10):761–808. <https://doi.org/10.5306/WJCO.V11.I10.761>
10. Shubin VP, Ponomarenko AA, Tsukanov AS, Maynovskaya OA, Rybakov EG, Panina MV, et al. Heterogeneity in Colorectal Primary Tumor and Synchronous Liver Metastases. *Russian Journal of Genetics*. 2018;54(6):698–702. <https://doi.org/10.1134/S1022795418060091>, EDN: YCHNAL
11. Добродеев А. Ю., Костромицкий Д. Н., Тарасова А. С., Афанасьев С. Г., Бабышкина Н. Н., Пономарева А. А. и др. Возможности мультимодальной терапии при метастатическом колоректальном раке: случай полного клинико-рентгенологического ответа метастазов в печени. *Сибирский онкологический журнал*. 2024;23(1):162–169. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-1-162-169>, EDN: JSQZJV
12. Adenis A, de la Fouchardiere C, Paule B, Burtin P, Tougeron D, Wallet J, et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer*. 2016 Jul 7;16:412. <https://doi.org/10.1186/S12885-016-2440-9>
13. *Метастатический колоректальный рак руководство для врачей*. Под ред. О. Г. Скипенко, Ю. А. Шелыгина, С. И. Ачкасова. М.: Дельта Плюс, 2020, 421 с.
14. *Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей российского общества клинической онкологии*. 2021. Доступно по: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2021/>, Дата обращения: 12.11.2024.
15. Ищенко Р. В., Джансыз И. Н., Фесак И. В. Хирургическая техника катетеризации печеночной артерии при селективной внутриартериальной химиотерапии. *Злокачественные опухоли*. 2016;(3):60–66. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-3-60-66>
16. Ищенко Р. В. Селективная внутриартериальная химиотерапия при метастазах в печень колоректального рака. *Вестник Неотложной и Восстановительной Хирургии*. 2016;1(1):43–47. EDN: XICNWL
17. Поликарпов А. А., Таразов П. Г., Кагачева Т. И., Гранов Д. А. Регионарная химиотерапия нерезектабельных метастазов колоректального рака в печень, резистентных к системной химиотерапии. *Вопросы онкологии*. 2018;64(4):499–503. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-4-499-503>, EDN: VKVTEQ

Информация об авторах:

Стукалова Оксана Юрьевна ✉ – врач-колопроктолог, онколог, Медицинский центр «АЛЛОРО», г. Фрязино, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3748-4750>, SPIN: 4109-2387, AuthorID: 934990

Ищенко Роман Викторович – д.м.н., директор, ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В. К. Гусака» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Донецк, Российская Федерация; профессор кафедры хирургических болезней, Факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0260-6922>, SPIN: 9021-7370, AuthorID: 1045336

Поликарпов Алексей Александрович – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии, профессор кафедры радиологии и хирургических технологий, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>, SPIN: 4641-0720, AuthorID: 690524

Фармонкулова Амира Иброхимовна – студент, Факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2851-2226>

Вклад авторов:

Стукалова О. Ю. – участие в концепции клинического исследования, написание исходного текста, итоговые выводы;
Ищенко Р. В. – научное руководство, разработка концепции клинического исследования, доработка текста, итоговые выводы;
Поликарпов А. А. – научное руководство, разработка концепции клинического исследования, доработка текста, итоговые выводы;
Фармонкулова А. И. – написание исходного текста.

Случай выполнения бронхопластической операции пациентке пятнадцати лет с редкой аденокистозной карциномой легкого

Д. А. Харагезов, Э. А. Мирзоян[✉], Ю. Ю. Козель, Г. А. Мкртчян, А. А. Антонян, Т. Г. Айрапетова, И. А. Лейман, А. Г. Милакин, О. Н. Статешный

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ ellada.mirzoyan@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Аденокистозная карцинома легкого является относительно редкой злокачественной опухолью, на долю которой приходится 0,04–0,2 % всех первичных злокачественных опухолей органов дыхательной системы. Эта карцинома может возникнуть в любом возрасте, однако чаще встречается в возрастной группе 40–60 лет и, как правило, у женщин. Основным методом лечения аденокистозной карциномы является хирургический. Поскольку опухоль данной гистологической формы часто располагается центрально, рассматриваются варианты выполнения бронхопластических операций. В детском возрасте аденокистозная карцинома встречается очень редко, а выполнение бронхопластических лобэктомий у детей сопровождается рядом трудностей, таких как меньший диаметр бронхов по сравнению со взрослыми пациентами, что усложняет оперативное вмешательство и последующую реабилитацию. Настоящий клинический случай демонстрирует опыт выполнения бронхопластической операции 15-летней пациентке на базе отделения торакальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростова-на-Дону. Пациентка была госпитализирована с жалобами на длительный кашель, одышку и боли в грудной клетке. В ходе диагностики, включающей бронхоскопию, компьютерную томографию и биопсию, была выявлена аденокистозная карцинома центрального типа. Хирургическое вмешательство включало проведение бронхопластической лобэктомии, при которой была удалена пораженная доля легкого с резекцией и восстановлением бронха. Операция была выполнена с учетом анатомических особенностей детского организма, что требовало высокой точности и навыков хирурга. Послеоперационный период протекал без значительных осложнений, пациентка находилась под наблюдением мультидисциплинарной команды специалистов.

В данном клиническом случае были подробно описаны результаты предоперационных диагностических мероприятий, этапы проведения операции, а также результаты послеоперационного наблюдения. Отдельное внимание было уделено сложностям, связанным с малым диаметром бронхов у детей, что требовало использования специализированных инструментов и техники. Подчеркивается важность использования современных методов диагностики и лечения, а также тесного междисциплинарного взаимодействия для успешного исхода лечения.

Опыт проведения подобных операций в детском возрасте крайне важен для повышения качества и безопасности хирургического лечения аденокистозной карциномы и других редких опухолей у детей.

Ключевые слова: рак легкого, аденокистозная карцинома, бронхопластическая лобэктомия у детей

Для цитирования: Харагезов Д. А., Мирзоян Э. А., Козель Ю. Ю., Мкртчян Г. А., Антонян А. А., Айрапетова Т. Г., Лейман И. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н. Случай выполнения бронхопластической операции пациентке пятнадцати лет с редкой аденокистозной карциномой легкого. Южно-Российский онкологический журнал. 2024; 5(4): 38-45. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-4-5>, <https://elibrary.ru/cxjghi>

Для корреспонденции: Мирзоян Эллада Арменовна – к. м. н., врач-онколог, научный сотрудник отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: ellada.mirzoyan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948

ResearcherID: AAZ-2780-2021

Scopus Author ID: 57221118516

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 16 от 12.10.2021 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Статья поступила в редакцию 17.05.2024; одобрена после рецензирования 06.09.2024; принята к публикации 28.10.2024

© Харагезов Д. А., Мирзоян Э. А., Козель Ю. Ю., Мкртчян Г. А., Антонян А. А., Айрапетова Т. Г., Лейман И. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., 2024

A case of a fifteen-year-old patient suffering from rare adenocystic lung carcinoma bronchoplastic surgery

D. A. Kharagezov, E. A. Mirzoyan[✉], Yu. Yu. Kozel, G. A. Mkrtchyan, A. A. Antonyan, T. G. Ayrapetova, I. A. Leyman, A. G. Milakin, O. N. Stateshny

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ ellada.mirzoyan@yandex.ru

ABSTRACT

Adenoid cystic carcinoma of the lung is a relatively rare malignant tumor, accounting for 0.04–0.2 % of all primary malignant tumors of the respiratory system. This carcinoma can occur at any age, but it is more common in the 40–60 age group and usually in women. The main treatment method for adenoid cystic carcinoma is surgical. Since tumors of this histological form are often centrally located, options for bronchoplastic operations are considered. In childhood, adenoid cystic carcinoma is extremely rare, and performing bronchoplastic lobectomies in children is associated with several difficulties, such as the smaller diameter of the bronchi compared to adult patients, complicating surgical intervention and subsequent rehabilitation. This clinical case demonstrates the experience of performing a bronchoplastic operation on a 15-year-old patient at the Department of Thoracic Oncology of the National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. The patient was hospitalized complaining of prolonged cough, shortness of breath, and chest pain. Adenoid cystic carcinoma of the central type was identified during diagnostics, which included bronchoscopy, computed tomography, and biopsy. The surgical intervention involved performing a bronchoplastic lobectomy, during which the affected lobe of the lung was removed with resection and reconstruction of the bronchus. The operation was performed taking into account the anatomical features of the child's body, which required high precision and surgical skills. The postoperative period proceeded without significant complications, and the patient was under the supervision of a multidisciplinary team of specialists.

This clinical case provides a detailed description of the results of preoperative diagnostic measures, the stages of the operation, and the postoperative follow-up results. Special attention was paid to the difficulties associated with the small diameter of the bronchi in children, which required the use of specialized instruments and techniques. The importance of using modern diagnostic and treatment methods, as well as close interdisciplinary interaction, is emphasized for a successful treatment outcome.

The experience of performing such operations in childhood is extremely important for improving the quality and safety of surgical treatment of adenoid cystic carcinoma and other rare tumors in children. Further observations will be described in stages.

Keywords: lung cancer, adenocystic carcinoma, bronchoplastic lobectomy in children

For citation: Kharagezov D. A., Mirzoyan E. A., Kozel Yu. Yu., Mkrtchyan G. A., Antonyan A. A., Airapetova T. G., Leyman I. A., Milakin A. G., Stateshny O. N. A case of a fifteen-year-old patient suffering from rare adenocystic lung carcinoma bronchoplastic surgery. South Russian Journal of Cancer. 2024; 5(4): 38-45. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-4-5>, <https://elibrary.ru/cxjghi>

For correspondence: Ellada A. Mirzoyan – Cand. Sci. (Med.), MD, oncologist, researcher at the Department of Thoracic Oncology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: ellada.mirzoyan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948

ResearcherID: AAZ-2780-2021

Scopus Author ID: 57221118516

Compliance with ethical standards: this study followed the ethical principles outlined in the World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, revised in 2013). The research was approved by the Ethics Committee of the National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation (protocol No. 16 dated 12.10.2021). Informed consent was obtained from all study participants

Funding: this work was not funded

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article

The article was submitted 17.05.2024; approved after reviewing 06.09.2024; accepted for publication 28.10.2024

ВВЕДЕНИЕ

В структуре заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний среди мужского населения опухоли легких занимают первое место [1–3].

Аденокистозная карцинома (АКК) легкого является относительно редкой злокачественной опухолью, на долю которой приходится 0,04–0,2 % всех первичных злокачественных опухолей органов дыхательной системы [4]. АКК может возникнуть в любом возрасте, однако чаще встречается в возрастной группе 40–60 лет и, как правило, встречается у женщин [5–6]. Основным методом лечения АКК является хирургический, а так как опухоль данной гистологической формы часто располагается центрально, то рассматриваются варианты выполнения бронхопластических операций [7, 8].

Бронхопластическая лобэктомия с систематической медиастиальной лимфодиссекцией является хорошим выбором для лечения эндобронхиальных опухолей как у детей, так и у взрослых пациентов с целью сохранения паренхимы легкого [9]. Первичные опухоли легких в детском возрасте встречаются очень редко, а выполнение бронхопластических лобэктомий у детей сопровождается рядом трудностей, в частности диаметр бронхов на порядок меньше, чем у взрослых [10].

Цель исследования: представить клиническое наблюдение пациентки 15 лет с редкой аденокистозной карциномой легкого, которой была выполнена бронхопластическая операция с хорошим отдаленным результатом лечения.

Описание клинического наблюдения

Больная Г. 2006 г.р. обратилась в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростова-на-Дону в феврале 2022 г. с жалобами на периодический кашель, одышку, чувство нехватки воздуха, кровохарканье. Со слов болеет с 2021 г., в анамнезе неоднократно перенесенные пневмонии.

С июня месяца после перенесенной новой коронавирусной инфекции отмечались частые приступы одышки. В ноябре ухудшение состояния: кровохарканье, усиление одышки, чувство нехватки воздуха. Обратились к врачу по месту жительства. Выполнено спиральная компьютерная томография (СРКТ) 02.12.2021 г.: в просвете левого главного бронха определяется объемное образование неправильной формы 1,3 × 0,7 × 1,2 см неоднородной структуры.

СРКТ 28.12.2022 г. в просвете главного бронха слева многоузловое образование 1,3 × 1,2 см суживает его просвет, остальные бронхи на видимом протяжении проходимы (визуализируются просветы бронхов 3–4-го порядка), стенки их не утолщены, без признаков наличия бронхоэктазов, слева в нижней доле участки пневмосклероза, справа по междолевой плевре единичный плотный очаг, требующий динамического наблюдения (рис. 1).

СРКТ с ангиографией от 24.01.2022 г. КТ-картина более соответствует эндобронхиальному образованию (карциноид) левого главного бронха.

Фибробронхоскопия (ФБС) от 28.12.2021 г.: гортань подвижна, трахея, карина и бронхи правого легкого без особенностей. Слева: главный бронх на

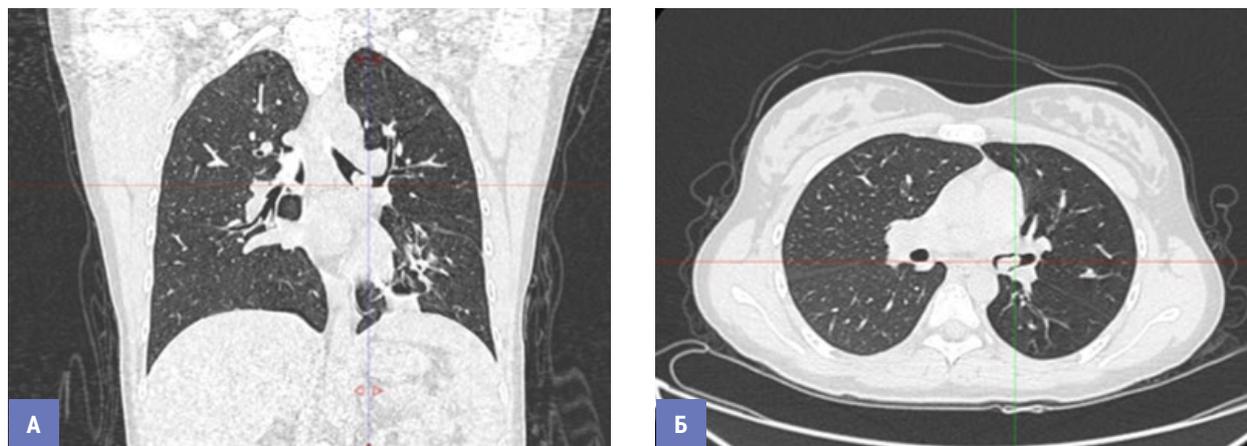


Рис. 1. СРКТ органов грудной клетки больной Г.: А – фронтальный срез; Б – сагиттальный срез

3/4 обтурирован бугристым экзофитом размером около 1,5 × 1,2 см. Экзофит исходит из междолевой шпоры и расположен на суженном основании. Шпора в месте отхождения экзофита расширена за счет подслизистого компонента опухоли, взята биопсия. Заключение: экзофитный тумор верхнедолевой шпоры левого легкого с признаками инвазии междолевой шпоры. Субкомпенсированный стеноз левого главного бронха (карциноид?) (рис. 2).

Гистологический анализ 145380–81/21 от 13.01.2022 г.: Морфологическая картина в объеме биоптатов более характерна для типичного карциноида/нейроэндокринная опухоль. Для уточнения иммунофенотипа опухолевых клеток рекомендуется иммуногистохимия (ИГХ) исследование.

ИГХ от 21.01.2022 г.: морфологическая картина и иммунофенотип опухолевых клеток в объеме биоптатов (PanCK+, CK7+, CD117+, p63 + в миоэпителиальном слое) характерны для аденокистозной карциномы.

При поступлении в отделение детской онкологии № 1 02.02.2022 г. ПЦР-тест на SARS-CoV-2 – отрицательный, PS ECOG (шкала Eastern Cooperative Oncology Group, предназначена для оценки общего состояния онкологических больных) 1 балл. Поверхностные лимфатические узлы не увеличены. Грудная клетка не деформирована, обе ее половины равномерно участвуют в акте дыхания. Частота дыханий 15 в 1 мин. в покое. Перкуторно ясный легочный звук, одинаковый справа и слева. Аускультативно везикулярное дыхание справа, а слева ослабленное. Спирометрические показатели в норме. На электрокардиограмме: Ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 68 уд./мин., ЭКГ вариант возрастной нормы. Выставлен клинический диагноз: (С34.1) Аденокистозная карцинома левого верхнедолевого бронха T1bNxM0, стадия IA, кл. гр. 2.

07.02.2022 г. пациентка взята в операционную. В положении больной лежа на правом боку, в 5 межреберье слева выполнена передне-боковая торакотомия. По данным комплексного обследования у пациентки имеет место центральная злокачественная опухоль дистальной части левого главного бронха 1,3 × 1,0 см, распространяющаяся на верхнедолевого бронх. Решено выполнить верхнюю бронхопластическую лобэктомию слева с клиновидной резекцией главного, нижнедолевого бронха, медиастинальной лимфаденэктомией. Иссечена легочная связка. Выполнена задняя медиастинотомия. С использованием электрохирургического инструмента вы-

полнена бифуркационная лимфодиссекция. Выполнена передняя медиастинотомия, визуализирован, выделен, взят на турникет диафрагмальный нерв. При помощи Thunderbeat верхняя легочная вена мобилизована и пересечена сшивающим аппаратом. Единым блоком удалена клетчатка переднего средостения и группа лимфоузлов 4L-6. Гемостаз. Рассечена висцеральная плевро в проекции междолевой щели, выделены А2, А1–3, А4–5, последовательно лигированы и пересечены. Нижняя доля мобилизована от верхней доли линейным сшивающим аппаратом. С использованием электрохирургического инструмента Thunderbeat произведено удаление лимфоузлов корня легкого с удалением л/узлов корня нижней доли с обнажением верхнедолевого, нижнедолевого бронха, междолевой шпоры, дистального отдела левого главного бронха, где контурируется опухолевое образование до 1,5 см диаметром. Произведена клиновидная резекция дистальной части главного, междолевой шпоры, проксимальной части нижнедолевого бронха, с ушиванием дефекта отдельными узловыми швами атравматической монофиламентной нитью. Препарат удален. Линия танталовых швов на паренхиме легкого дополнительно коагулирована биполярным пинцетом. Гемостаз. Контроль пневмостаза подводяной пробой – пневмостаз состоятелен. Дренаж левой плевральной полости в 7 и 9 м/р 2. Послойное ушивание торакотомной раны.

Результат планового гистологического исследования: 11136–37/22: Морфологическая картина (с учетом ИГХ№ 83/22) характерны для аденокистозной карциномы бронха (опухоль по типу



Рис. 2. ФБС от 28.12.2021 г.

слюнных желез (salivary gland-type), с экзофитным характером роста, инвазией подслизистого слоя, наличием фокусов карциномы в адвентициальном слое. Признаков периневральной и лимфоваскулярной инвазии не обнаружено. В прилежащих бронхопультмональных лимфоузлах, групп 4L-7, 10–14, линии резекции опухолевых клеток не обнаружено.

Послеоперационный период протекал без осложнений. На контрольной фибробронхоскопии от 14.02.2022 г.: определяется широкий межбронхиальный шов. Линия шва состоятельна. Слизистая его отечна, гиперемирована, по передней и задней

стенкам налет фибрина. Бронхи нижней доли не деформированы, свободно проходимы, слизистая гладкая, бледная, блестящая (рис. 3).

На ФБС от 21.02.2022 г.: слева анастомоз главного и нижнедолевого бронхов в виде кольцевидного валика, суживающего просвет на 1/3, с шовными лигатурами, четырьмя красными пятнами и одним пятном фибрина. Бронхи нижней доли обычного вида. Анастомозит в стадии разрешения (рис. 4).

На 15-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии больная выписана из стационара с диагнозом: С34.1 Аденокистозная карцинома

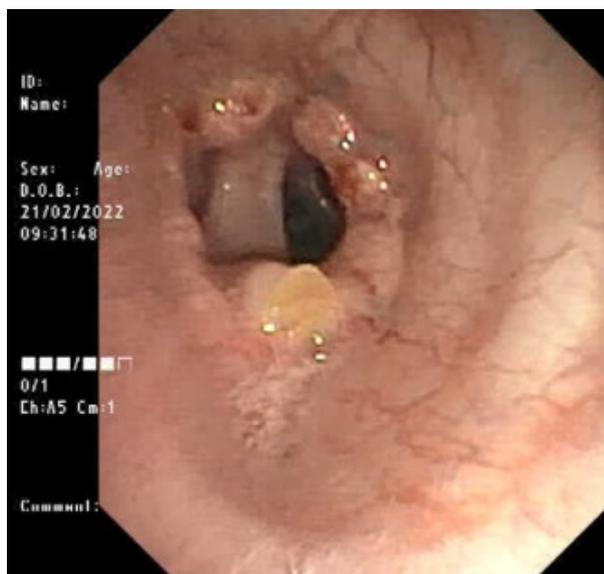


Рис. 3. ФБС больной Г. от 14.02.2022 г. на 7-е сутки после операции

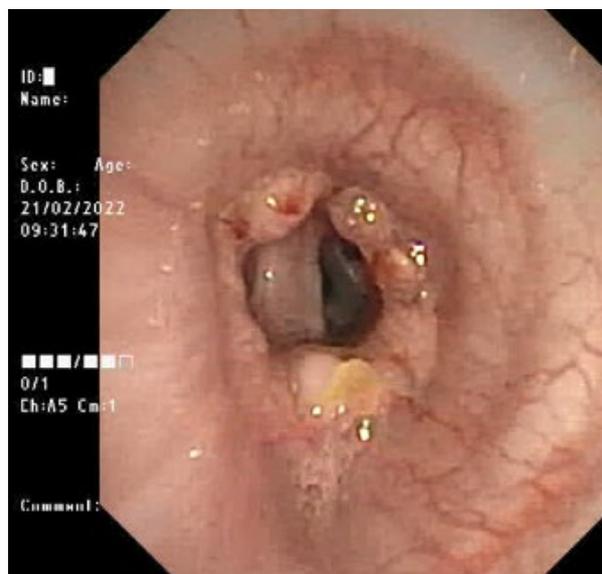


Рис. 4. ФБС больной Г. от 21.02.2022 г. на 14-е сутки после операции

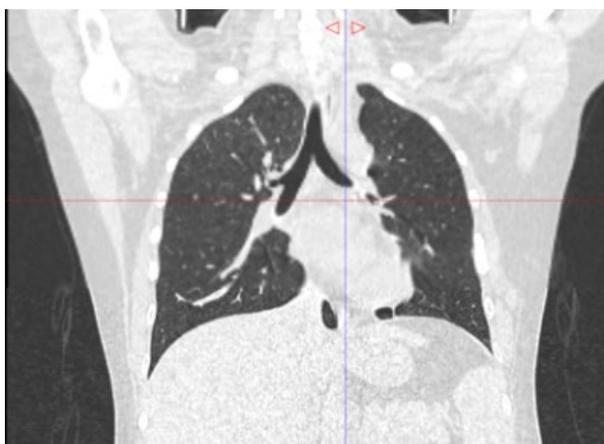


Рис. 5. СРКТ органов грудной клетки больной Г. от 28.11.2023 г., через 1 год 9 мес. после операции: фронтальный срез



Рис. 6. ФБС больной Г. от 28.11.2023 г. через 1 год 9 мес. после операции

левого верхнедолевого бронха pT1bN0M0, стадия IA, состояние после торакотомии, комбинированной верхней бронхопластической лобэктомии слева с клиновидной резекцией главного, нижнедолевого бронха, медиастинальной лимфаденэктомии от 07.02.2022 г., кл гр3.

При контрольном визите 28.11.2023 г., спустя 1 год 9 мес. после операции, больная жалоб не предъявляет, чувствует себя здоровой, ведет активный образ жизни. PS ECOG 0 баллов, при физикальном осмотре патологии не выявлено. На СРКТ органов грудной клетки и ФБС без признаков прогрессирования процесса (рис. 5, 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Усовершенствование техники хирургического вмешательства и анестезиологического пособия привели к внедрению бронхо- и ангиопластических операций, которые демонстрируют лучшие непосредственные и отдаленные результаты лечения по сравнению с пневмонэктомиями [11–14].

В работе Е. В. Левченко и соавт. проведен сравнительный анализ отдаленных результатов хирургического лечения 198 больных немелкоклеточным РЛ I–III стадии: бронхопластические операции выполнены 99 пациентам, пневмонэктомии – 99. Медиана общей и безрецидивной выживаемости составила 51,4 и 55,2 мес. после бронхопластических лобэктомий, а у пациентов после пневмонэктомий – 46,2 и 41,0 мес. соответственно. Одногодичная, 3- и 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе бронхопластических резекций составила соответственно 87,9, 64,2 и 52,3 % против 88,1, 61,6 и 37,9 % в группе после пневмонэктомий [15].

Результаты бронхопластических операций и пневмонэктомий детально рассмотрены в метаанализе Z. Li с соавт., в котором представлены результаты лечения 14 194 больных: 4145 выполнены бронхопластические операции, 10 049 – пневмонэктомии. Общая выживаемость оказалась выше в группе пациентов, которым выполнены бронхопластические лобэктомии (OR: 1,53; 95 % CI: 1,31–1,80; $p < 0,00001$), а в группе пациентов после пневмонэктомий наблюдался более высокий уровень послеоперационной и 30-дневной смертности, а также частоты отдаленных метастазов (соответственно 5,86 и 2,78 %) [16].

Различные варианты бронхопластических операций стали использоваться и в педиатрической практике, где сохранение максимальной ткани легкого является также важным аспектом [17]. Yu и соавт. представили крупнейшее исследование, оценивающее эффективность бронхопластических вмешательств у детей и взрослых. Авторами обнаружено, что данная методика имеет хороший прогноз в педиатрической популяции [18]. Однако в литературе имеется мало сообщений о выполненных бронхопластических операциях при раке легкого у детей [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье нами представлено клиническое наблюдение пациентки 15 лет с достаточно редко встречающейся аденокистозной карциномой легкого, которой была выполнена бронхопластическая лобэктомия. Данных за прогрессирование и рецидивы процесса нет, пациентка находится на динамическом наблюдении.

Список источников

1. Кит О. И., Харагезов Д. А., Лазутин Ю. Н., Мирзоян Э. А., Лейман И. А., Тихонова С. Н. Последовательные бронхопластические лобэктомии в структуре комплексного лечения синхронного двухстороннего первично-множественного немелкоклеточного рака легкого: редкое клиническое наблюдение. Южно-Российский онкологический журнал. 2022;3(4):67–73. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-7>, EDN: NIGIFS
2. Харагезов Д. А., Лазутин Ю. Н., Мирзоян Э. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Лейман И. А. и др. Молекулярные мишени немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) вне «главной тройки». Южно-Российский онкологический журнал. 2021;2(4):38–47. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-4-5>, EDN: PLFQUY
3. Харагезов Д. А., Лазутин Ю. Н., Мирзоян Э. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Лейман И. А. Неoadьювантная и адьювантная иммунотерапия немелкоклеточного рака легкого (обзор литературы). Вопросы онкологии. 2022;68(2):159–168. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-2-159-168>, EDN: VYYGNS
4. Krifa M, Bdioui A, Lajmi Z, Missaoui N, Hmissa S, Mokni M. Primary adenoid cystic carcinoma of the lung: A case report and literature review. Heliyon. 2021 Feb;7(2):e06206. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06206>

5. Li M, Zhao BR, Liu SQ, An J, Deng PB, Han-Zhang H, et al. Mutational landscape and clonal diversity of pulmonary adenoid cystic carcinoma. *Cancer Biol Ther.* 2018;19(10):898–903. <https://doi.org/10.1080/15384047.2018.1480296>
6. Elnayal A, Moran CA, Fox PS, Mawlawi O, Swisher SG, Marom EM. Primary salivary gland-type lung cancer: imaging and clinical predictors of outcome. *AJR Am J Roentgenol.* 2013 Jul;201(1):W57–63. <https://doi.org/10.2214/AJR.12.9579>
7. Yokouchi H, Otsuka Y, Otaguro Y, Takemoto N, Ito K, Uchida Y, et al. Primary peripheral adenoid cystic carcinoma of the lung and literature comparison of features. *Intern Med.* 2007;46(21):1799–1803. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.46.0331>
8. Grillo HC, Mathisen DJ. Primary tracheal tumors: treatment and results. *Ann Thorac Surg.* 1990 Jan;49(1):69–77. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(90\)90358-D](https://doi.org/10.1016/0003-4975(90)90358-D)
9. Tang J, Cao M, Qian L, Fu Y, Tang J, Zhao X. The pure distal left main bronchial sleeve resection with total lung parenchymal preservation: report of two cases and literature review. *J Thorac Dis.* 2014 Dec;6(12):E294–298. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.12.14>
10. Gaissert HA, Mathisen DJ, Grillo HC, Vacanti JP, Wain JC. Tracheobronchial sleeve resection in children and adolescents. *J Pediatr Surg.* 1994 Feb;29(2):192–197. [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(94\)90316-6](https://doi.org/10.1016/0022-3468(94)90316-6)
11. Харагезов Д. А., Мирзоян Э. А., Туркин И. Н., Лазутин Ю. Н., Милакин А. Г., Статешный О. Н. и др. Сравнительная характеристика результатов бронхоангиопластических операций с пневмонэктомиями. Главный врач Юга России. 2022;(1(82)):10–13. EDN: HQJKHD
12. Presley CJ, Gross CP, Lilienbaum RC. Optimizing Treatment Risk and Benefit for Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Right Treatment for the Right Patient. *J Clin Oncol.* 2016 May 1;34(13):1438–1442. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.9599>
13. Тихонова С. Н., Розенко Д. А., Ушакова Н. Д., Попова Н. Н., Скопинцев А. М., Шульга А. В. и др. Оптимизация анестезиологической тактики в хирургическом лечении первично-множественного немелкоклеточного рака лёгкого. Южно-Российский онкологический журнал. 2021;2(2):42–49. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-5>, EDN: MGRWDV
14. Решетов А. В., Елькин А. В., Николаев Г. В., Степанов С. С. Бронхо- и ангиопластическая лобэктомия как альтернатива пневмонэктомии в лечении немелкоклеточного рака легкого. Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2018;177(3):19–24. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2018-177-3-19-24>, EDN: XRSVVB
15. Левченко Е. В., Левченко Н. Е., Юрин Р. И., Михнин А. Е., Ергян С. М., Барчук А. С. и др. Отдаленные результаты бронхопластических оперативных вмешательств по сравнению с пневмонэктомиями при раке легкого. Вопросы онкологии. 2017;63(2):234–239. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2017-63-2-234-239>, EDN: YNCXYX
16. Li Z, Chen W, Xia M, Liu H, Liu Y, Inci I, et al. Sleeve lobectomy compared with pneumonectomy for operable centrally located non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res.* 2019 Dec;8(6):775–786. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.10.11>
17. Gaissert HA, Mathisen DJ, Grillo HC, Vacanti JP, Wain JC. Tracheobronchial sleeve resection in children and adolescents. *J Pediatr Surg.* 1994 Feb;29(2):192–197. [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(94\)90316-6](https://doi.org/10.1016/0022-3468(94)90316-6)
18. Yu Y, Song Z, Chen Z, Jian H, Lu S. Chinese pediatric and adolescent primary tracheobronchial tumors: a hospital-based study. *Pediatr Surg Int.* 2011 Jul;27(7):721–726. <https://doi.org/10.1007/s00383-011-2858-8>
19. Toker A, Bayrak Y, Dilege S, Kalayci G. Bronchial sleeve resections for carcinoid tumor in the first decade of life. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2004 Jun;3(2):280–282. <https://doi.org/10.1016/j.icvts.2003.12.006>

Информация об авторах:

Харагезов Дмитрий Акимович – к.м.н., заведующий отделением торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0640-2994>, SPIN: 5120-0561, AuthorID: 733789, ResearcherID: AAZ-3638-2021, Scopus Author ID: 56626499300

Мирзоян Эллада Арменовна ✉ – к.м.н., врач-онколог, научный сотрудник отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>, SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948, ResearcherID: AAZ-2780-2021, Scopus Author ID: 57221118516

Козель Юлия Юрьевна – д.м.н., заведующая отделением детской онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6681-3253>, SPIN: 6923-7360, AuthorID: 732882, ResearcherID: AAZ-2780-2021, Scopus Author ID: 57221118516

Харагезов Д. А., Мирзоян Э. А.[✉], Козель Ю. Ю., Мкртчян Г. А., Антонян А. А., Айрапетова Т. Г., Лейман И. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н. Случай выполнения бронхопластической операции пациентке пятнадцати лет с редкой аденокистозной карциномой легкого

Мкртчян Гульнара Агабалаевна – врач-детский хирург отделения детской онкологии № 2, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5202-7681>, SPIN: 1861-5165, AuthorID: 794720

Антонян Артур Андреевич – аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6449-7026>, ResearcherID: JWQ-0734-2024

Айрапетова Тамара Георгиевна – к.м.н., врач-онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5287-5800>, SPIN: 8121-4039, AuthorID: 794672

Лейман Игорь Александрович – к.м.н., врач-онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2572-1624>, SPIN: 2551-0999, AuthorID: 735699

Милакин Антон Григорьевич – врач-онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2589-7606>, SPIN: 7737-4737, AuthorID: 794734, Scopus Author ID: 57192109933

Статешный Олег Николаевич – врач-онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4513-7548>, SPIN: 9917-1975, AuthorID: 1067071

Вклад авторов:

Харагезов Д. А., Козель Ю. Ю. – научное редактирование;

Мирзоян Э. А., Антонян А. А. – написание текста, обработка материала;

Мкртчян Г. А., Айрапетова Т. Г., Лейман И. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н. – сбор, анализ данных, техническое редактирование, оформление библиографии.



Перспективы применения веществ флавоноидного ряда при фиброзе легкого (обзор экспериментальных исследований)

Е. А. Губарева[✉], А. Л. Семенов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

✉ gubareva1984@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Фиброз легкого развивается как спонтанно, так и вследствие воздействия повреждающих факторов, включая лучевую и химиотерапию, инфекционные заболевания, вдыхание вредных веществ и твердых частиц. При этом происходит нарушение нормальной репарации тканей: вместо регенерации нормальных клеток легкого происходит замещение поврежденной ткани фиброзной, состоящей из плотных коллагеновых волокон. Этот процесс ведет к утрате эластичности легочной ткани и нарушению ее функции, что существенно снижает качество жизни пациентов. Поиск средств для лечения интерстициальных фиброзирующих заболеваний легкого остается актуальной задачей, т. к. существующие антифибротические препараты лишь замедляют их прогрессирование и обладают побочными эффектами, существенно снижающими качество жизни пациентов. Считается, что природные вещества полифенольной природы, в частности, флавоноиды, могут применяться для лечения фиброза легкого. Флавоноиды, присутствующие в различных фруктах, овощах, чае и вине, демонстрируют широкий спектр биологических активностей. Они обладают антиоксидантными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, что делает их перспективными для лечения различных заболеваний, включая фиброз легкого. Некоторые исследования показали, что флавоноиды могут ингибировать активацию миофибробластов и продукцию коллагена, что непосредственно связано с процессом фиброобразования. Флавоноиды нетоксичны и способны регулировать процессы, связанные с развитием фиброза: окислительный стресс, воспаление, пролиферацию и дифференцировку клеток. На сегодняшний день накоплено большое количество экспериментальных данных, подтверждающих антифибротическое действие флавоноидов. В последние годы проводятся клинические исследования, направленные на изучение эффективности и безопасности флавоноидов у пациентов с фиброзом легкого. Например, исследуются кверцетин и куркумин, которые показали обнадеживающие результаты в снижении маркеров воспаления и фиброза в легких. Однако основным препятствием для широкого внедрения флавоноидных веществ в клиническую практику остается их низкая биодоступность при пероральном применении и быстрый метаболизм. В данной работе проанализированы данные литературы о влиянии флавоноидов на развитие фиброза легкого в экспериментах и в клинических исследованиях, обсуждаются перспективы улучшения их биодоступности с помощью современных систем доставки (наночастицы, липосомы и др.), или использования лекарственных форм для местного применения.

Ключевые слова: фиброз легкого, флавоноиды, экспериментальные модели

Для цитирования: Губарева Е. А., Семенов А. Л. Перспективы применения веществ флавоноидного ряда при фиброзе легкого (обзор экспериментальных исследований). Южно-Российский онкологический журнал. 2024; 5(4): 46-57. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-4-6>, <https://elibrary.ru/hfikew>

Для корреспонденции: Губарева Екатерина Александровна – к. б. н., старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Адрес: 197758, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

E-mail: gubareva1984@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9212-6086>

SPIN: 5556-8242, AuthorID: 895429

ResearcherID: AAD-2072-2020

Scopus Author ID: 56909987000

Финансирование: финансирование работа была поддержана грантом РНФ № 22-25-20177 и грантом РНФ (Санкт-Петербургский научный фонд) № 50/2022

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Статья поступила в редакцию 07.11.2023; одобрена после рецензирования 20.07.2024; принята к публикации 28.10.2024

© Губарева Е. А., Семенов А. Л., 2024

Prospects for the use of flavonoid substances in pulmonary fibrosis (review of experimental studies)

E. A. Gubareva[✉], A. L. Semenov

N. N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russian Federation

✉ gubareva1984@gmail.com

ABSTRACT

Pulmonary fibrosis develops both spontaneously and as a result of lung damage by radiotherapy and chemotherapy, infectious diseases, and inhalation of harmful substances and particulate matter. In this case, normal tissue repair is disturbed: instead of regeneration of normal lung cells, the damaged tissue is replaced by fibrotic one consisting of dense collagen fibers. This leads to loss of lung tissue elasticity and impairment of its function, which significantly reduces the quality of patients' lives. The search for drugs for interstitial fibrotic lung diseases remains an urgent task, since the existing antifibrotic drugs only slow down disease progression and have side effects that significantly reduce the patients' quality of life. It is believed that natural polyphenolic substances, in particular flavonoids, can be used for the treatment of pulmonary fibrosis. Flavonoids present in various fruits, vegetables, tea and wine show a wide range of biological activities. They have antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory properties, making them promising for the treatment of various diseases, including pulmonary fibrosis. Some studies have shown that flavonoids can inhibit myofibroblast activation and collagen production, which is directly related to the fibrotic process. Flavonoids are safe and can influence the hallmarks of fibrosis: oxidative stress, inflammation, cell proliferation and differentiation. To date, a large amount of experimental data confirming the antifibrotic effect of flavonoids has been accumulated. In recent years, clinical studies have been conducted to investigate the efficacy and safety of flavonoids in patients with pulmonary fibrosis. For example, quercetin and curcumin are being explored and have shown encouraging results in reducing markers of inflammation and fibrosis in the lung. However, the main obstacle to the widespread introduction of flavonoid substances into clinical practice remains their low oral bioavailability and rapid metabolism. The experimental data on the effect of flavonoids on the development of pulmonary fibrosis is analyzed in this review. The perspectives for improving their bioavailability using modern delivery systems (nanoparticles, liposomes, etc.), as well as dosage forms for topical application, are discussed in this paperwork.

Keywords: pulmonary fibrosis, flavonoids, experimental models

For citation: Gubareva E. A., Semenov A. L. Prospects for the use of flavonoid substances in pulmonary fibrosis (review of experimental studies). South Russian Journal of Cancer. 2024; 5(4): 46-57. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-4-6>, <https://elibrary.ru/hfikew>

For correspondence: Ekaterina A. Gubareva – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, N. N. Petrov National Medicine Research Center for Oncology, St. Petersburg, Russian Federation
Address: 68 Leningradskaya str., Pesochny settlement, Saint Petersburg 197758, Russian Federation
E-mail: gubareva1984@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9212-6086>
SPIN: 5556-8242, AuthorID: 895429
ResearcherID: AAD-2072-2020
Scopus Author ID: 56909987000

Funding: the project was supported by RSF grant No. 22-25-20177 and RSF (St. Petersburg Science Foundation) grant No. 50/2022

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article

The article was submitted 07.11.2023; approved after reviewing 20.07.2024; accepted for publication 28.10.2024

ВВЕДЕНИЕ

Спектр интерстициальных фиброзирующих заболеваний легкого достаточно широк, но все они приводят к постепенному снижению дыхательной функции, существенному снижению качества жизни пациентов и преждевременной смерти [1]. Продолжительность жизни после постановки диагноза при идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ) в среднем составляет 3–5 лет [2], а усредненная пятилетняя выживаемость при этом заболевании – 45,6 % [3]. Существующие методы лечения и зарегистрированные антифибротические препараты несколько замедляют прогрессирование заболевания и снижают уровень смертности, но имеют противопоказания и побочные действия, поэтому их длительное применение не всегда возможно [4, 5]. Поскольку заболевание может протекать в течение нескольких лет, поиск средств, способных затормозить или остановить прогрессирование фиброза легкого (ФЛ) и безопасных при долговременном применении, является актуальной задачей. В последние годы большое внимание в этой связи уделяется природным веществам полифенольной природы, в частности, флавоноидам.

Эти вещества содержатся в различных частях растений и являются важным компонентом средств традиционной медицины и функционального питания [6]. Флавоноиды нетоксичны и способны регулировать процессы, вовлеченные в развитие фиброза: окислительный стресс, воспаление, пролиферацию и дифференциацию клеток (в частности, эпителиально-мезенхимальный переход), межклеточные взаимодействия [7, 8]. На сегодняшний день накоплена существенная экспериментальная доказательная база, обосновывающая применение флавоноидов в качестве антифибротических агентов; кроме того, проведено несколько пилотных клинических испытаний на пациентах с ИЛФ [9, 10], однако широкому внедрению флавоноидных веществ в клиническую практику препятствует их низкая биодоступность. В связи с этим рассматриваются перспективы использования лекарственных форм для местного применения.

Цель исследования: проанализировать данные литературы о влиянии флавоноидных веществ на развитие фиброза легкого в экспериментах на лабораторных животных и в клинических исследованиях, обозначить перспективы повышения их биодоступности с помощью современных систем доставки.

Фиброз легкого: факторы риска, встречаемость, основные механизмы патогенеза

ФЛ может возникать как проявление некоторых системных заболеваний (системный склероз, ревматоидный артрит и др.), интерстициальных болезней легкого (неспецифическая интерстициальная пневмония, хронический пневмонит на фоне гиперчувствительности), как следствие вирусных и бактериальных инфекций. Эти заболевания обозначают как хронические интерстициальные фиброзирующие заболевания легкого с прогрессирующим течением [11]. Как отдельное заболевание выделяют ИЛФ – интерстициальную пневмонию без выясненных этиологических факторов [1]. К факторам риска развития ИЛФ относят курение, вдыхание твердых частиц, вирусные инфекции, синдром гастроэзофагеального рефлюкса, генетическую предрасположенность, применение некоторых лекарственных препаратов, ионизирующее излучение [2, 12].

В данной работе мы будем использовать термин «фиброз легкого» применительно ко всем прогрессирующим фиброзирующим интерстициальным заболеваниям легкого с уточнениями при необходимости.

Частота заболеваний, при которых происходит фибротизация легочной ткани, относительно невелика – согласно исследованию 2021 г., заболеваемость ИЛФ (на 100 000 населения в год) варьировала от 3,5 до 13 в странах Азиатско-Тихоокеанского региона, от 0,9 до 4,9 в Европе и от 7,5 до 9,3 в Северной Америке [11]. В России по данным на 2018 г. в среднем регистрировалось 7 новых случаев ИЛФ на 100 000 человек в год у женщин и 11 – у мужчин [2].

Частота прочих фиброзирующих интерстициальных болезней легкого в США составляет порядка 52 пациентов на 100 000 человек в год, из которых 33 случая – с прогрессирующим фенотипом [14]. Предполагается, что после эпидемии SARS-CoV19 эти цифры могут возрасти: после излечения коронавирусной инфекции у части пациентов наблюдается снижение дыхательной функции и изменения рентгенологической картины легких, сходных с таковой при ФЛ [15].

В норме повреждение эпителия репарируется за счет альвеолоцитов 2-го порядка, способных пролиферировать и дифференцироваться в альвеолоциты 1-го порядка, которые выстилают большую часть поверхности альвеол и осуществляют газообмен. При этом в очагах повреждений эпителиальные клетки выделяют профибротические фак-

торы, которые вызывают активацию резидентных фибробластов и дифференциацию их в миофибробласты [16]. Также миофибробласты образуются из циркулирующих костномозговых предшественников, эпителиальных и эндотелиальных клеток [17]. Основная функция данных клеток – синтез межклеточного матрикса, который необходим для восстановления ткани в месте повреждения, после чего в норме они подвергаются апоптозу, а избыточный внеклеточный матрикс расщепляется [18]. В литературе описывают несколько механизмов, которые могут препятствовать нормальному разрешению репаративного процесса.

Многие авторы считают избыточную активацию иммунной системы и хроническое воспаление основными факторами развития ФЛ [2, 19]. Показано, что различные клетки иммунной системы – нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты – вносят вклад в развитие ФЛ за счет активации окислительного стресса и продукции профибротических ростовых факторов, цитокинов и хемокинов [2, 20]. Предполагается, что активация иммунного ответа вносит весомый вклад в развитие ФЛ, ассоциированного с COVID-19 [15].

Также описан механизм развития ФЛ, при котором основную роль играет хроническое повреждение эпителия, приводящее к повышению уровня активных форм кислорода, апоптозу, активации клеточного старения, истощению пула стволовых клеток и т. н. «фенотипическому репрограммированию» альвеолоцитов 2-го порядка [16, 21] – aberrantной активации путей нормальной репарации и выделению медиаторов, активирующие фибробласты [22, 23].

Рассматривают еще один механизм фибротизации ткани за счет положительной обратной связи от внеклеточного матрикса [24]. Показано, что при избыточном отложении матрикса происходит его уплотнение, что приводит к гипоксии ткани и повреждению эпителия; уплотненный матрикс создает профибротическую среду и промотирует клеточное старение [25, 26]. Таким образом создается т. н. «фиброгенная ниша», и фибротический процесс самоподдерживается [24]. Shochet и соавт. [27] показали, что при культивировании нормальных фибробластов на «фибротическом» матриксе, полученном после культивирования фибробластов пациентов с ИЛФ, активируется экспрессия генов, связанных с сигнальным путем HIF1, который способствует дифференцировке миофибробластов и прогрессии фиброза.

Лечение фиброза легкого

Для лечения ФЛ применяют медикаментозные и немедикаментозные методы. К последним относятся трансплантация легкого и применение паллиативных способов (кислородотерапия, физические упражнения и т. д.) [28].

Изначально для лечения ИЛФ использовались противовоспалительные средства, кортикостероиды и иммуносупрессивные препараты, исходя из гипотезы, что хроническое воспаление является основным механизмом развития этого заболевания. Эти препараты не улучшали выживаемость и легочную функцию, а комбинированная терапия преднизолоном, азатиоприном и N-ацетилцистеином повышала смертность и частоту госпитализаций [4]. Для лечения ИЛФ зарегистрировано два препарата: нинтеданиб – пероральный ингибитор внутриклеточных тирозинкиназ, и пирфенидон – пиридоновое соединение, обладающее противовоспалительными, антифибротическими и антиоксидантными свойствами [4]. Оба препарата снижают риск смертности почти в 2 раза, а нинтеданиб также статистически значимо снижает риск острых осложнений по сравнению с пациентами, не принимающими препараты [29]. Нинтеданиб и пирфенидон признаны эффективными и для других фибротизирующих заболеваний легкого [1, 11]. Тем не менее длительное применение этих препаратов зачастую становится невозможным в связи с отказом от лечения из-за отсутствия эффекта и/или побочных явлений [4, 5, 28].

На сегодняшний день в качестве потенциальных антифибротических препаратов исследуются антитела к фактору роста соединительной ткани (connective tissue growth factor, CTGF), пентраксин-2, антагонист рецептора эндотелина, новые малые молекулы (ингибиторы аутоксина фосфодиэстеразы, интегринов и др.), и другие (подробно см. обзоры [4, 30]).

Обсуждаются перспективы применения веществ природного происхождения, в частности флавоноидов, поскольку такие соединения обладают противовоспалительным, антипролиферативным и иммуномодулирующим действием, а также низкой токсичностью и могут применяться в течение длительного времени. Кроме этого, флавоноиды (и полифенолы вообще) снижают токсичность цитостатиков, например, циклофосфида, который применяется у пациентов с ФЛ в качестве иммуносупрессанта.

В пилотном исследовании на пациентах с ИЛФ было показано, что после 14 дней применения EGCG (галлат эпигаллокатехина, наиболее распространенный катехин в чае) в сыворотке крови было снижено содержание двух биомаркеров, продуцируемых фибробластами, – хрящевого олигомерного матрикспротеина (cartilage oligomeric matrixprotein, COMP) и периостина, а в биоптатах легкого – коллагена I, SNAI1, фосфорилированного SMAD3 [9]. Тем же коллективом авторов показано, что в ткани легкого *ex vivo*, полученной от пациентов, проходивших трансплантацию легкого, EGCG подавляет сигнальный каскад TGF- β 1 и накопление коллагена, а также активирует его MMP-зависимый распад [31].

В пилотных испытаниях на пациентах с ИЛФ показано, что в группе лиц, принимающих комбинацию дасатиниба и кверцетина, улучшились физические показатели. Кроме того, отмечено снижение уровня содержания некоторых маркеров клеточного старения в крови [10].

Применение флавоноидов в экспериментах на лабораторных животных

Для изучения ФЛ у лабораторных животных используется широкий спектр моделей, которые воспроизводят действие основных этиологических факторов развития болезни – генетическая предрасположенность, применение лекарственных препаратов, радиация, ингаляция твердых частиц [19, 32]. Если эксперименты с генетически модифицированными или иммунодефицитными мышами помогают лучше понять молекулярно-генетические механизмы развития ФЛ, то для скрининга потенциальных антифибротических препаратов чаще всего выбирают более дешевые и удобные модели индукции фиброза с помощью повреждающих ткань легких химических агентов, твердых частиц или облучения [32]. Наиболее часто используется хорошо охарактеризованная модель ФЛ с использованием блеомицина, системное введение которого приводит к повреждению эндотелия легких, воспалению, апоптозу эпителиальных клеток и запуску репаративных процессов, а локальное – непосредственно в дыхательные пути – вызывает непосредственное повреждение альвеолярного и бронхиального эпителия, затем выраженное воспаление и фибротизацию ткани [33].

Релевантность этих моделей обсуждается, тем не менее, они воспроизводят основные аспекты

фибротизирующих заболеваний легкого у человека на тканевом (избыточное отложение внеклеточного матрикса, уменьшение дыхательного объема), клеточном (повреждение эпителия, пролиферация фибробластов, эпителиально-мезенхимальный переход) и молекулярном (окислительный стресс, секреция профибротических факторов) уровне.

В таблице 1 приведены исследования за последние 5 лет, в которых изучали влияние индивидуальных соединений флавоноидного ряда на развитие экспериментального фиброза легкого у мышей и крыс. Практически во всех проанализированных работах было показано, что применение веществ флавоноидного ряда снижает выраженность ФЛ на морфологическом уровне; в двух исследованиях не было выявлено статистически значимого снижения гистопатологического индекса [34] и относительной массы легких [35] при применении кверцетина, однако препарат влиял на другие изучаемые показатели.

По сравнению с животными, не получавшими лечения, при применении флавоноидов в легких снижается синтез белков внеклеточного матрикса, таких как коллаген и фибронектин [34, 36–38], содержание маркера миофибробластов α -SMA и маркеров эпителиально-мезенхимального перехода [37, 39, 40]. Также в экспериментах было выявлено, что флавоноидные препараты способствуют уменьшению выработки в легком профибротических цитокинов: TGF- β [41–43] и цитокинов провоспалительного спектра [35, 39, 42, 44]. Обнаружено положительное действие исследуемых веществ на активность ферментов системы антиоксидантной защиты и снижение маркеров окислительного стресса [35, 36, 43, 44]. Несмотря на то, что антифибротическое действие флавоноидов изучалось на нескольких экспериментальных моделях, а спектр используемых методик и оцениваемые показатели различались, результаты приведенных работ показывают, что флавоноиды способны воздействовать на основные механизмы/аспекты фиброгенеза *in vivo*. Результаты опытов на животных подкрепляются данными, полученными в экспериментах с использованием флавоноидов *in vitro*. Так, было показано, что байкалин снижает пролиферацию крысиных легочных фибробластов, индуцированную блеомицином [45].

Флавоноиды оказывают протективное действие также на моделях хронической обструктивной бо-

Таблица 1. Вещества флавоноидного ряда с доказанной *in vivo* антифибротической активностью

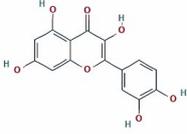
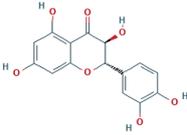
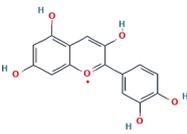
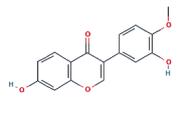
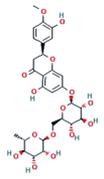
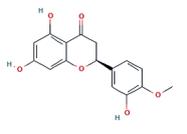
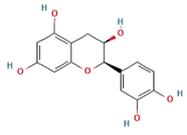
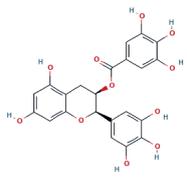
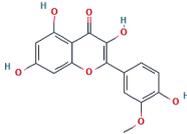
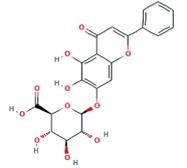
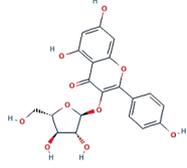
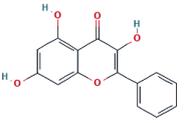
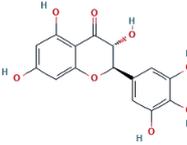
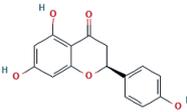
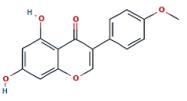
Формула вещества	Вещество	Модель	Источник
	Кверцетин	Мыши C57BL/6; блеомицин ИТ	[34]
		Мыши, SiO ₂	[47]
		Крысы Wistar; блеомицин ИТ	[35]
	Дигидрокверцетин	Мыши C57BL/6; SiO ₂ ИТ	[48]
	Цианидин	Мыши C57BL/6; SiO ₂ ИТ	[49]
	Каликозин	Мыши C57BL/6, блеомицин ИТ	[36]
	Гесперидин	Крысы Sprague-Dawley; блеомицин ИП	[42]
	Гесперетин	Крысы Wistar; SiO ₂ ИТ	[44]
	Эпикатехин	Мыши NMRI; блеомицин ИТ	[43]
	Эпигаллокатехин галлат	Мыши C57BL/6; твердые частицы интраназально	[50]
		Крысы Wistar; SiO ₂ ИТ	[51]

Таблица 1 (окончание). Вещества флавоноидного ряда с доказанной *in vivo* антифибротической активностью

Формула вещества	Вещество	Модель	Источник
	Изорамнетин	Мыши C57BL/6; блеомицин ИП	[37]
	Байкалин	Крысы Wistar; блеомицин ИТ	[45]
	Югланин	Мыши C57BL/6; блеомицин ИТ	[40]
	Галангин	Мыши C57BL/6; блеомицин ИТ	[52]
	Дигидромирицетин	Мыши C57BL/6; блеомицин ИТ	[39]
	Нарингенин	Мыши Balb/c; инфекция Mycoplasma	[53]
	Биоханин А	Крысы Wistar; блеомицин ИТ	[38]

Примечания: ИТ – интратрахеально, ИП – интраперитонеально

лезни легкого, индуцированной сигаретным дымом или его компонентами. Наблюдаемые эффекты флавоноидов согласуются с результатами, полученными на моделях ФЛ: эти вещества снижают воспаление, активируют механизмы антиоксидантной защиты, препятствуют клеточному старению и гибели клеток альвеолярного эпителия [46].

Тем не менее, подобные экспериментальные исследования ведутся уже более 10 лет, а клинические исследования остаются единичными.

Таким образом, наблюдается существенный разрыв между этапами доклинической разработки и клинических исследований для данного класса соединений.

Перспективы применения флавоноидов для лечения фиброза легкого

Вероятной причиной медленного внедрения флавоноидных препаратов в клиническую практику, кроме сложностей стандартизации и коммерческой составляющей, может быть ограниченная биодоступность флавоноидов.

В отличие от других молекул, входящих в состав лекарственных препаратов, флавоноиды в неизменном виде при пероральном применении не достигают органов-мишеней. При поступлении внутрь в виде агликонов флавоноиды подвергаются метаболической трансформации в кишечнике (в т. ч. при участии микроорганизмов) и печени; в плазме крови практически не обнаруживаются исходные формы [54]. Антиоксидантная активность конъюгированных продуктов, поступающих в системную циркуляцию после метилирования, сульфатирования и глюкуронизации, существенно снижена по сравнению с таковой у соответствующих агликонов [7]; метаболиты быстро выводятся из организма. Более вероятно, что флавоноиды, точнее, продукты их метаболизма, способны активировать систему антиоксидантной защиты через путь KEAP1-NRF2, который регулирует адаптивный ответ на клеточный стресс [8].

Очевидно, для повышения активности флавоноидов необходимо предусмотреть пути и формы введения, которые позволят избежать или минимизировать метаболическую трансформацию в кишечнике и печени. Для терапии ФЛ это могут быть варианты ингаляционного применения или прием флавоноидов в комплексах с носителями. Такие системы доставки включают фитосомы (комплексы растительных веществ с фосфолипидами),

липидные наночастицы, полимерные наночастицы, неорганические наночастицы [7].

В частности, после введения мышам кверцетина в составе катионных липидных носителей наблюдалось его более высокое содержание в легком, печени и почках по сравнению с контрольной группой, которая получала свободный кверцетин [55]. Было показано, что апигенин более эффективно тормозил развитие индуцированного блеомицином ФЛ у крыс, когда его вводили животным в составе полимерных наночастиц, по сравнению с веществом в свободной форме [56].

Применение лекарственных форм для ингаляции обладает рядом преимуществ, таких как доставка активных веществ непосредственно в легкое, относительно низкое содержание веществ в системном кровотоке, удобство применения [57]. У крыс с индуцированным ФЛ ингаляции пирфенидона или нинтеданиба давали такой же терапевтический эффект, как пероральное применение, при этом доза при местном применении и, соответственно, проявления побочных эффектов были значительно ниже (Rasooli и соавт., 2018; Surber и соавт., 2020, цит. по [57]).

In vivo была изучена биодоступность комплексов нарингенина с гидроксипропил- β -циклодекстрином. Было обнаружено, что растворимость флавоноида в составе комплекса повышается, а при интратрахеальном применении нарингенин накапливается преимущественно в легком [58]. Также было показано, что биодоступность нарингенина в составе твердых липидных частиц в 2,5 раза выше, чем в свободной форме, при интратрахеальном введении [59]. На модели острого поражения легких у крыс была продемонстрирована эффективность нагруженных нарингенином фитосом на основе компонента сурфактанта дипальмитоилфосфатидилхолина [60].

Таким образом, применение флавоноидов в составе наночастиц, липосом и других носителей, в т. ч. в виде ингаляционных лекарственных форм позволяет улучшить их биодоступность, а также обеспечить доставку в легкое исходных веществ, а не продуктов их метаболизма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение ФЛ остается актуальной проблемой, т. к. существующие препараты лишь замедляют прогрессирование этого смертельного заболевания, а их долговременное применение часто со-

пряжено с серьезными побочными эффектами. В качестве альтернативной или сопроводительной терапии в последние годы исследуются природные вещества, в частности, флавоноиды. Множество исследований на животных и *in vitro* доказывает, что флавоноиды обладают антифибротическими свойствами. При этом из-за особенностей метабо-

лизма этих веществ в организме млекопитающих при пероральном применении флавоноидов они попадают в легкое лишь в небольшом количестве в виде вторичных метаболитов. Решением этой проблемы может стать разработка систем доставки, таких как липосомы, а также лекарственных форм для местного применения.

Список источников

1. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2020 Sep 3;383(10):958–968. <https://doi.org/10.1056/nejmra2005230>
2. Дыгай А.М., Скурихин Е.Г. Крупин В.А. Фиброз легких и стволовые клетки: новые подходы лечения. Москва: Издательство РАН, 2018, 200 с.
3. Zheng Q, Cox IA, Campbell JA, Xia Q, Otahal P, de Graaff B, et al. Mortality and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res*. 2022 Jan;8(1):00591–2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00591-2021>
4. Thong L, McElduff EJ, Henry MT. Trials and Treatments: An Update on Pharmacotherapy for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Life (Basel)*. 2023 Feb 10;13(2):486. <https://doi.org/10.3390/LIFE13020486>
5. Kato M, Sasaki S, Tateyama M, Arai Y, Motomura H, Sumiyoshi I, et al. Clinical Significance of Continuable Treatment with Nintedanib Over 12 Months for Idiopathic Pulmonary Fibrosis in a Real-World Setting. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:223–230. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S284819>
6. Zhou F, Gu K, Zhou Y. Flavonoid intake is associated with lower all-cause and disease-specific mortality: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2010 and 2017-2018. *Front Nutr*. 2023;10:1046998. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1046998>
7. Zverev YF, Rykunova AY. Modern Nanocarriers as a Factor in Increasing the Bioavailability and Pharmacological Activity of Flavonoids. *Appl Biochem Microbiol*. 2022;58(9):1002–1020. <https://doi.org/10.1134/S0003683822090149>
8. Голубев А. Г., Губарева Е. А., Федорос Е. И., Анисимов В. Н. Полифенолы природного происхождения против возрастных нарушений тканевого гомеостаза. *Успехи геронтологии*, 2023;36(4):555–568. <https://doi.org/10.34922/AE.2023.36.4.014>, EDN: UKTAJY
9. Chapman HA, Wei Y, Montas G, Leong D, Golden JA, Trinh BN, et al. Reversal of TGFβ1-Driven Profibrotic State in Patients with Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2020 Mar 12;382(11):1068–1070. <https://doi.org/10.1056/NEJMC1915189>
10. Justice JN, Nambiar AM, Tchkonja T, LeBrasseur NK, Pascual R, Hashmi SK, et al. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a first-in-human, open-label, pilot study. *EBioMedicine*. 2019 Feb;40:554–563. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.12.052>
11. Авдеев С. Н., Чикина С. Ю., Тюрин И. Е., Белевский А. С., Терпигорев С. А., Ананьева Л. П. и др. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом: резолюция Междисциплинарного Совета экспертов. *Пульмонология*. 2021;31(4):505–510. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510>, EDN: OKQQCQ
12. Sauleda J, Núñez B, Sala E, Soriano JB. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology, Natural History, Phenotypes. *Med Sci (Basel)*. 2018 Nov 29;6(4):110. <https://doi.org/10.3390/MEDSCI6040110>
13. Maher TM, Bendstrup E, Dron L, Langley J, Smith G, Khalid JM, et al. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2021 Jul 7;22(1):197. <https://doi.org/10.1186/S12931-021-01791-Z>
14. Olson AL, Patnaik P, Hartmann N, Bohn RL, Garry EM, Wallace L. Prevalence and Incidence of Chronic Fibrosing Interstitial Lung Diseases with a Progressive Phenotype in the United States Estimated in a Large Claims Database Analysis. *Adv Ther*. 2021 Jul;38(7):4100–4114. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01786-8>
15. Duong-Quy S, Vo-Pham-Minh T, Tran-Xuan Q, Huynh-Anh T, Vo-Van T, Vu-Tran-Thien Q, et al. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis: Facts-Challenges and Futures: A Narrative Review. *Pulm Ther*. 2023 Sep;9(3):295–307. <https://doi.org/10.1007/s41030-023-00226-y>
16. Parimon T, Yao C, Stripp BR, Noble PW, Chen P. Alveolar Epithelial Type II Cells as Drivers of Lung Fibrosis in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 25;21(7):2269. <https://doi.org/10.3390/IJMS21072269>

17. Hung C. Origin of Myofibroblasts in Lung Fibrosis. *Curr Tissue Microenviron Rep*. 2020 Dec 1;1(4):155–162. <https://doi.org/10.1007/s43152-020-00022-9>
18. Hinz B, Lagares D. Evasion of apoptosis by myofibroblasts: a hallmark of fibrotic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Jan;16(1):11–31. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0324-5>
19. Miles T, Hoyne GF, Knight DA, Fear MW, Mutsaers SE, Prêle CM. The contribution of animal models to understanding the role of the immune system in human idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Transl Immunology*. 2020;9(7):e1153. <https://doi.org/10.1002/CTI2.1153>
20. Liu T, De Los Santos FG, Phan SH. The Bleomycin Model of Pulmonary Fibrosis. *Methods Mol Biol*. 2017;1627:27–42. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7113-8_2
21. Confalonieri P, Volpe MC, Jacob J, Maiocchi S, Salton F, Ruaro B, et al. Regeneration or Repair? The Role of Alveolar Epithelial Cells in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). *Cells*. 2022 Jun 30;11(13):2095. <https://doi.org/10.3390/CELLS11132095>
22. Chanda D, Otoupalova E, Smith SR, Volckaert T, De Langhe SP, Thannickal VJ. Developmental pathways in the pathogenesis of lung fibrosis. *Mol Aspects Med*. 2019 Feb;65:56–69. <https://doi.org/10.1016/J.MAM.2018.08.004>
23. Parimon T, Yao C, Habel DM, Ge L, Bora SA, Brauer R, et al. Syndecan-1 promotes lung fibrosis by regulating epithelial reprogramming through extracellular vesicles. *JCI Insight*. 2019 Aug 8;5(17):e129359. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.129359>
24. Herrera J, Henke CA, Bitterman PB. Extracellular matrix as a driver of progressive fibrosis. *J Clin Invest*. 2018 Jan 2;128(1):45–53. <https://doi.org/10.1172/JCI93557>
25. Selman M, Pardo A. Fibroageing: An ageing pathological feature driven by dysregulated extracellular matrix-cell mechanobiology. *Ageing Res Rev*. 2021 Sep;70:101393. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101393>
26. Mebratu YA, Soni S, Rosas L, Rojas M, Horowitz JC, Nho R. The aged extracellular matrix and the profibrotic role of senescence-associated secretory phenotype. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2023 Sep 1;325(3):C565–C579. <https://doi.org/10.1152/AJPCELL.00124.2023>
27. Shochet G, Bardenstein-Wald B, McElroy M, Kukuy A, Surber M, Edelstein E, et al. Hypoxia Inducible Factor 1A Supports a Pro-Fibrotic Phenotype Loop in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 24;22(7):3331. <https://doi.org/10.3390/ijms22073331>
28. Saito S, Alkhatib A, Kolls JK, Kondoh Y, Lasky JA. Pharmacotherapy and adjunctive treatment for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *J Thorac Dis*. 2019 Sep;11(Suppl 14):S1740–S1754. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.04.62>
29. Petnak T, Lertjitbanjong P, Thongprayoon C, Moua T. Impact of Antifibrotic Therapy on Mortality and Acute Exacerbation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2021 Nov;160(5):1751–1763. <https://doi.org/10.1016/J.CHEST.2021.06.049>
30. Pitre T, Mah J, Helmecki W, Khalid MF, Cui S, Zhang M, et al. Medical treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and network meta-analysis. *Thorax*. 2022 Dec;77(12):1243–1250. <https://doi.org/10.1136/THORAXJNL-2021-217976>
31. Wei Y, Dong W, Jackson J, Ho TC, Le Saux CJ, Brumwell A, et al. Blocking LOXL2 and TGFβ1 signalling induces collagen I turnover in precision-cut lung slices derived from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2021 Jul;76(7):729–732. <https://doi.org/10.1136/THORAXJNL-2020-215745>
32. Moore BB, Lawson WE, Oury TD, Sisson TH, Raghavendran K, Hogaboam CM. Animal models of fibrotic lung disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013 Aug;49(2):167–117. <https://doi.org/10.1165/RCMB.2013-0094TR>
33. Gul A, Yang F, Xie C, Du W, Mohammadtursun N, Wang B, et al. Pulmonary fibrosis model of mice induced by different administration methods of bleomycin. *BMC Pulm Med*. 2023 Mar 21;23(1):91. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02349-z>
34. Boots AW, Veith C, Albrecht C, Bartholome R, Driittij MJ, Claessen SMH, et al. The dietary antioxidant quercetin reduces hallmarks of bleomycin-induced lung fibrogenesis in mice. *BMC Pulm Med*. 2020 Apr 29;20(1):112. <https://doi.org/10.1186/S12890-020-1142-X>
35. Mehrzadi S, Hosseini P, Mehrabani M, Siahpoosh A, Goudarzi M, Khalili H, et al. Attenuation of Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis in Wistar Rats by Combination Treatment of Two Natural Phenolic Compounds: Quercetin and Gallic Acid. *Nutr Cancer*. 2021;73(10):2039–2049. <https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1820053>
36. Liu H, Bai X, Wei W, Li Z, Zhang Z, Tan W, et al. Calycosin Ameliorates Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis via Suppressing Oxidative Stress, Apoptosis, and Enhancing Autophagy. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022;2022:9969729. <https://doi.org/10.1155/2022/9969729>
37. Zheng Q, Tong M, Ou B, Liu C, Hu C, Yang Y. Isorhamnetin protects against bleomycin-induced pulmonary fibrosis by inhibiting endoplasmic reticulum stress and epithelial-mesenchymal transition. *Int J Mol Med*. 2019 Jan;43(1):117–126. <https://doi.org/10.3892/IJMM.2018.3965>

38. Andugulapati SB, Gourishetti K, Tirunavalli SK, Shaikh TB, Sistla R. Biochanin-A ameliorates pulmonary fibrosis by suppressing the TGF- β mediated EMT, myofibroblasts differentiation and collagen deposition in in vitro and in vivo systems. *Phytomedicine*. 2020 Nov;78:153298. <https://doi.org/10.1016/J.PHYMED.2020.153298>
39. Xiao T, Wei Y, Cui M, Li X, Ruan H, Zhang L, et al. Effect of dihydromyricetin on SARS-CoV-2 viral replication and pulmonary inflammation and fibrosis. *Phytomedicine*. 2021 Oct;91:153704. <https://doi.org/10.1016/J.PHYMED.2021.153704>
40. Sun SC, Han R, Hou SS, Yi HQ, Chi SJ, Zhang AH. Juglanin alleviates bleomycin-induced lung injury by suppressing inflammation and fibrosis via targeting sting signaling. *Biomed Pharmacother*. 2020 Jul;127:110119. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2020.110119>
41. Ma C, Lyu M, Deng C, Liu X, Cui Y, Shen Y, et al. Cyanidin-3-galactoside ameliorates silica-induced pulmonary fibrosis by inhibiting fibroblast differentiation via Nrf2/p38/Akt/NOX4. *Journal of Functional Foods*. 2022 May 1;92:105034. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2022.105034>
42. Zhou Z, Kandhare AD, Kandhare AA, Bodhankar SL. Hesperidin ameliorates bleomycin-induced experimental pulmonary fibrosis via inhibition of TGF-beta1/Smad3/AMPK and IkappaBalpha/NF-kappaB pathways. *EXCLI J*. 2019;18:723–745. <https://doi.org/10.17179/excli2019-1094>
43. Shariati S, Kalantar H, Pashmforoosh M, Mansouri E, Khodayar MJ. Epicatechin protective effects on bleomycin-induced pulmonary oxidative stress and fibrosis in mice. *Biomed Pharmacother*. 2019 Jun;114:108776. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2019.108776>
44. Li S, Shao L, Fang J, Zhang J, Chen Y, Yeo AJ, et al. Hesperetin attenuates silica-induced lung injury by reducing oxidative damage and inflammatory response. *Exp Ther Med*. 2021 Apr;21(4):297. <https://doi.org/10.3892/ETM.2021.9728>
45. Zhao H, Li C, Li L, Liu J, Gao Y, Mu K, et al. Baicalin alleviates bleomycin induced pulmonary fibrosis and fibroblast proliferation in rats via the PI3K/AKT signaling pathway. *Mol Med Rep*. 2020 Jun;21(6):2321–2334. <https://doi.org/10.3892/MMR.2020.11046>
46. Yang Y, Jin X, Jiao X, Li J, Liang L, Ma Y, et al. Advances in Pharmacological Actions and Mechanisms of Flavonoids from Traditional Chinese Medicine in Treating Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;2020:8871105. <https://doi.org/10.1155/2020/8871105>
47. Geng F, Xu M, Zhao L, Zhang H, Li J, Jin F, et al. Quercetin Alleviates Pulmonary Fibrosis in Mice Exposed to Silica by Inhibiting Macrophage Senescence. *Front Pharmacol*. 2022;13:912029. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.912029>
48. Yuan L, Sun Y, Zhou N, Wu W, Zheng W, Wang Y. Dihydroquercetin Attenuates Silica-Induced Pulmonary Fibrosis by Inhibiting Ferroptosis Signaling Pathway. *Front Pharmacol*. 2022;13:845600. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.845600>
49. Cui Y, Zhao J, Chen J, Kong Y, Wang M, Ma Y, et al. Cyanidin-3-galactoside from *Aronia melanocarpa* ameliorates silica-induced pulmonary fibrosis by modulating the TGF- β /mTOR and NRF2/HO-1 pathways. *Food Sci Nutr*. 2022 Aug;10(8):2558–2567. <https://doi.org/10.1002/FSN3.2861>
50. Zhongyin Z, Wei W, Juan X, Guohua F. Epigallocatechin Gallate Relieved PM2.5-Induced Lung Fibrosis by Inhibiting Oxidative Damage and Epithelial-Mesenchymal Transition through AKT/mTOR Pathway. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:7291774. <https://doi.org/10.1155/2022/7291774>
51. Adamcakova J, Balentova S, Barosova R, Hanusrichterova J, Mikolka P, Prso K, et al. Effects of Green Tea Polyphenol Epigallocatechin-3-Gallate on Markers of Inflammation and Fibrosis in a Rat Model of Pulmonary Silicosis. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 17;24(3):1857. <https://doi.org/10.3390/ijms24031857>
52. Wang L, Liu H, He Q, Gan C, Li Y, Zhang Q, et al. Galangin ameliorated pulmonary fibrosis in vivo and in vitro by regulating epithelial-mesenchymal transition. *Bioorg Med Chem*. 2020 Oct 1;28(19):115663. <https://doi.org/10.1016/J.BMC.2020.115663>
53. Lin Y, Tan D, Kan Q, Xiao Z, Jiang Z. The Protective Effect of Naringenin on Airway Remodeling after Mycoplasma Pneumoniae Infection by Inhibiting Autophagy-Mediated Lung Inflammation and Fibrosis. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:8753894. <https://doi.org/10.1155/2018/8753894>
54. Thilakarathna SH, Rupasinghe HPV. Flavonoid bioavailability and attempts for bioavailability enhancement. *Nutrients*. 2013 Aug 28;5(9):3367–3387. <https://doi.org/10.3390/NU5093367>
55. Liu L, Tang Y, Gao C, Li Y, Chen S, Xiong T, et al. Characterization and biodistribution in vivo of quercetin-loaded cationic nanostructured lipid carriers. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2014 Mar 1;115:125–131. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2013.11.029>
56. Zhang J, Chao L, Liu X, Shi Y, Zhang C, Kong L, et al. The potential application of strategic released apigenin from polymeric carrier in pulmonary fibrosis. *Exp Lung Res*. 2017;43(9–10):359–369. <https://doi.org/10.1080/01902148.2017.1380086>
57. Xie X-F, Lu Y, Chen X-S, Muhetaer G, Tao H, Li H, Liu H-J. Inhalation therapy for pulmonary fibrosis: chemical medicines and herbal medicines. *TMR Modern Herb Med*. 2023;6(3):14. <https://doi.org/10.53388/MHM2023014>

58. Guan M, Shi R, Zheng Y, Zeng X, Fan W, Wang Y, et al. Characterization, in Vitro and in Vivo Evaluation of Naringenin-Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin Inclusion for Pulmonary Delivery. *Molecules*. 2020 Jan 28;25(3):554. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25030554>
59. Ji P, Yu T, Liu Y, Jiang J, Xu J, Zhao Y, et al. Naringenin-loaded solid lipid nanoparticles: preparation, controlled delivery, cellular uptake, and pulmonary pharmacokinetics. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:911–925. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S97738>
60. Yu Z, Liu X, Chen H, Zhu L. Naringenin-Loaded Dipalmitoylphosphatidylcholine Phytosome Dry Powders for Inhaled Treatment of Acute Lung Injury. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2020 Aug;33(4):194–204. <https://doi.org/10.1089/jamp.2019.1569>

Информация об авторах:

Губарева Екатерина Александровна ✉ – к.б.н., старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9212-6086>, SPIN: 5556-8242, AuthorID: 895429, ResearcherID: AAD-2072-2020, Scopus Author ID: 56909987000

Семенов Александр Леонидович – к.м.н., старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5190-0629>, SPIN: 4301-8679, AuthorID: 900704, ResearcherID: S-1484-2016, Scopus Author ID: 16307589600

Вклад авторов:

Губарева Е. А. – концепция статьи, написание исходного текста, сбор материала, оформление статьи;
Семенов А. Л. – доработка текста, научное и техническое редактирование.



Роль опухолевых стволовых клеток и иммунного микроокружения в патогенезе рака легкого: механизмы взаимодействия и перспективы исследований

Д. А. Харатегзов, А. А. Антонян[✉], Е. Ю. Златник, А. Б. Сагакянц, Э. А. Мирзоян, Т. Г. Айрапетова, И. А. Лейман, А. Г. Милакин, О. Н. Статешный, К. Д. Иозефи, М. А. Хомидов, Э. А. Алексеев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ arturantonyan12@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Несмотря на значительные успехи в лечении злокачественных новообразований, проблема резистентности к терапии, опосредованной опухолевыми стволовыми клетками (ОСК), диктует необходимость разработки новых стратегий лечения. Изучение роли ОСК и иммунного микроокружения в патогенезе рака, особенно немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), является актуальным вопросом современной онкологии. Настоящая работа основана на обширном анализе последних исследований и направлена на изучение механизмов, лежащих в основе развития НМРЛ. Рассматривается происхождение ОСК, их маркеры и основные сигнальные пути, участвующие в регуляции активности данного пула клеток. Особое внимание уделяется влиянию ОСК на прогрессирование рака легкого и механизмам, обуславливающим устойчивость к терапии. Освещаются различные подходы к лечению рака легкого, ориентированные на ОСК, с акцентом на таргетную терапию, направленную на специфические молекулярные мишени.

Отмечается важная роль иммунного микроокружения опухоли в патогенезе рака легкого и его влияния на ОСК. Обсуждаются механизмы регуляции иммунных реакций в опухоли и потенциал использования иммунотерапии для улучшения результатов лечения рака легкого. В статье также рассматриваются современные методы диагностики и лечения, включающие молекулярно-генетические и иммуногистохимические подходы.

Работа представляет собой обзор современных знаний о механизмах развития рака легкого и имеет важное значение для понимания биологии опухолей и разработки новых методов лечения. Подчеркивается необходимость междисциплинарного подхода и комплексного использования современных диагностических и терапевтических методов для улучшения прогнозов и выживаемости пациентов с НМРЛ. Особое внимание уделено перспективам использования комбинированных терапевтических подходов, включающих таргетные препараты и иммунотерапию, направленные на подавление активности ОСК и модификацию опухолевого микроокружения.

В заключение, глубокое понимание молекулярных механизмов, регулирующих деятельность ОСК, и их взаимодействие с микроокружением опухоли открывает новые возможности для разработки эффективных стратегий лечения. Данный обзор подчеркивает необходимость дальнейших исследований в этой области, чтобы обеспечить более успешное лечение и повышение качества жизни пациентов с раком легкого.

Ключевые слова: опухолевые стволовые клетки, иммунное микроокружение, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, резистентность к терапии, таргетная терапия, иммунотерапия

Для цитирования: Харатегзов Д. А., Антонян А. А., Златник Е. Ю., Сагакянц А. Б., Мирзоян Э. А., Айрапетова Т. Г., Лейман И. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Иозефи К. Д., Хомидов М. А., Алексеев Э. А. Роль опухолевых стволовых клеток и иммунного микроокружения в патогенезе рака легкого: механизмы взаимодействия и перспективы исследований. Южно-Российский онкологический журнал. 2024; 5(4): 58-70. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-4-7>, <https://elibrary.ru/jbckse>

Для корреспонденции: Антонян Артур Андреевич – аспирант 1-го года обучения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: arturantonyan12@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6449-7026>
ResearcherID: JWQ-0734-2024

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Статья поступила в редакцию 08.06.2024; одобрена после рецензирования 30.10.2024; принята к публикации 13.11.2024

© Харатегзов Д. А., Антонян А. А., Златник Е. Ю., Сагакянц А. Б., Мирзоян Э. А., Айрапетова Т. Г., Лейман И. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Иозефи К. Д., Хомидов М. А., Алексеев Э. А., 2024

The role of tumor stem cells and the immune microenvironment in the pathogenesis of lung cancer: mechanisms of interaction and research prospects

D. A. Kharagezov, A. A. Antonyan[✉], E. Yu. Zlatnik, A. B. Sagakyants, E. A. Mirzoyan, T. G. Ayrapetova, I. A. Leyman, A. G. Milakin, O. N. Stateshny, K. D. Iozefi, M. A. Homidov, E. A. Alekseev

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ arturantonyan12@gmail.com

ABSTRACT

Despite significant advances in the treatment of malignant neoplasms, the issue of therapy resistance mediated by cancer stem cells (CSCs) necessitates the development of new treatment strategies. Studying the role of CSCs and the immune microenvironment in the pathogenesis of cancer, particularly non-small cell lung cancer (NSCLC), is a pressing issue in modern oncology. This paper is based on an extensive analysis of recent research and aims to study the mechanisms underlying the development of NSCLC.

The origin of CSCs, their markers, and the main signaling pathways involved in regulating their activity are considered. Special attention is paid to the influence of CSCs on the progression of lung cancer and the mechanisms underlying their therapy-mediated resistance. Various approaches to treating lung cancer targeting CSCs, focusing on targeted therapy aimed at specific molecular targets, are highlighted.

The important role of the tumor immune microenvironment in the pathogenesis of lung cancer and its impact on CSCs is emphasized. Mechanisms of immune response regulation in tumors and the potential use of immunotherapy to improve lung cancer treatment outcomes are discussed. The article also reviews modern diagnostic and treatment methods, including molecular-genetic and immunohistochemical approaches.

This paper work represents a review of current knowledge on the mechanisms of lung cancer development and is significant for understanding tumor biology and developing new treatment methods. The need for an interdisciplinary approach and comprehensive use of modern diagnostic and therapeutic methods to improve the prognosis and survival rates of NSCLC patients is emphasized. Special attention is given to the prospects of using combined therapeutic approaches, including targeted drugs and immunotherapy, aimed at suppressing CSC activity and modifying the tumor microenvironment.

In conclusion, a deep understanding of the molecular mechanisms regulating CSC activity and their interaction with the tumor microenvironment opens new opportunities for developing effective treatment strategies. This review underscores the need for further research in this area to ensure more successful treatment and improved quality of life for lung cancer patients.

Keywords: cancer stem cells, immune microenvironment, lung cancer, non-small cell lung cancer, therapy resistance, targeted therapy, immunotherapy

For citation: Kharagezov D. A., Antonyan A. A., Zlatnik E. Yu., Sagakyants A. B., Mirzoyan E. A., Ayrapetova T. G., Leyman I. A., Milakin A. G., Stateshny O. N., Iozefi K. D., Homidov M. A., Alekseev E. A. The role of tumor stem cells and the immune microenvironment in the pathogenesis of lung cancer: mechanisms of interaction and research prospects. South Russian Journal of Cancer. 2024; 5(4): 58-70. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-4-7>, <https://elibrary.ru/jbckse>

For correspondence: Artur A. Antonyan – PhD student of the 1st year, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: arturantonyan12@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6449-7026>
ResearcherID: JWQ-0734-2024

Funding: this work was not funded

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article

The article was submitted 08.06.2024; approved after reviewing 30.10.2024; accepted for publication 13.11.2024

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого представляет собой одну из основных проблем современной онкологии. Есть надежда, что прогресс в лечении может быть достигнут за счет улучшения нашего понимания молекулярной основы и биологии опухоли, особенно на уровне клеток, которые инициируют опухолевый процесс. Наиболее распространенный тип рака легкого – его немелкоклеточные варианты (НМРЛ), которые составляют примерно 90 % случаев рака легкого, остальные – мелкоклеточный рак легкого (МРЛ). НМРЛ включает три гистологических подтипа: аденокарциному, плоскоклеточный рак и крупноклеточный рак. У большинства пациентов с НМРЛ диагноз ставится на поздней стадии, когда различные методы лечения неэффективны [1].

В 2015 г. была предложена новая классификация опухолей легких Всемирной организацией здравоохранения [2], включающая в себя соответствующие гистопатологические и иммуногистохимические данные, получение которых возможно не только из операционного материала, но и из биоптатов и цитологического материала [1, 2]. Это особенно важно ввиду того факта, что около 70 % пациентов с раком легкого находятся на поздних стадиях заболевания, когда процесс считается неоперабельным [1, 2]. Для резектабельных опухолей легкого важна диагностика опухолей *in situ* и выполнение минимально инвазивных операций, вероятность безрецидивной выживаемости при которых после полной резекции составляет 100 % [2].

Однако в большинстве случаев клиницисты имеют дело с местнораспространенным НМРЛ, рецидивирование и генерализация которого, даже после успешного проведения хирургического этапа лечения, является основной причиной летальных исходов. Эти процессы, а также развитие химио- и радиорезистентности, по современным представлениям, не в последнюю очередь связаны с присутствием опухолевых стволовых клеток (ОСК) – минорной субпопуляции, обеспечивающей их сохранение и выживание. Поскольку биомаркеры ОСК могут быть использованы для диагностики, таргетной терапии и прогнозирования течения заболевания, оценка значимости известных из них и поиск новых представляется актуальным. Потенциальные маркеры для ОСК НМРЛ включают поверхностные маркеры (CD44, CD133, EpCAM, ABCG2), а также внутриклеточные (ALDH,

SOX2). В литературе обсуждается не только их диагностическая и прогностическая значимость при НМРЛ, но и наиболее информативные методы определения, среди которых молекулярно-генетические и иммуногистохимические [3, 4], а также возможность использования их в качестве мишеней для терапии [5, 6]. В настоящее время наблюдающийся заметный рост количества публикаций по исследованию ОСК говорит об актуальности этой темы в научном сообществе. Предоставленные литературой ценные научные данные о механизмах онкогенеза и основанных на них перспективах лечения рака легких определяют необходимость более глубокого научного анализа роли ОСК в патогенезе НМРЛ. В современной литературе приводятся многочисленные данные о биологии ОСК, их роли в прогрессировании НМРЛ, развитии его резистентности к различным методам лечения [5, 6].

Цель обзора заключается в анализе текущего уровня научных знаний о роли ОСК при НМРЛ и клиническому использованию этих данных. Основное внимание уделяется выявлению ключевых механизмов участия этих клеток в онкогенезе, их взаимодействию с иммунным микроокружением опухоли, а также разработке стратегий лечения, направленных на ОСК, при НМРЛ. Полученные в результате обзора данные, на нашему мнению, могут послужить фундаментом для дальнейших исследований и разработки перспективных методов лечения НМРЛ.

ОСК при НМРЛ – происхождение, маркеры, сигнальные пути, роль в прогрессировании

По современным представлениям, ОСК возникают из нормальных тканеспецифичных стволовых клеток исходных тканей; их основной функцией является поддержание и регуляция процессов роста, развития и восстановления тканей в организме. ОСК способны к самообновлению, дифференцировке [7] и пролиферации [8] и обуславливают такие неблагоприятные свойства, как химиорезистентность, рецидивирование и метастазирование [7]. Как правило, высокое количество ОСК ассоциируется с агрессивным ростом опухоли и неблагоприятными клиническими исходами [8], хотя при этом сами ОСК обладают низкой пролиферативной активностью. Обзоры по ОСК отмечают их общие для различных злокачественных опухолей характеристики, участвующие в развитии резистентности к терапии и посвящены разработке новых терапевтических стратегий [7–10].

Индуктирующие эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) факторы транскрипции (ЭМП-ФТ), включая SNAIL и SLUG, и индуцируемые сигнальными путями, такими как TGF β , Wnt и Notch, опухолевые клетки начинают проявлять отличительные признаки ОСК: онкогенность, инвазивность и устойчивость к основным методам лечения [11]. Другие распространенные сигнальные пути, вовлеченные в ОСК, включают Hedgehog (Hh), PI3K/Akt/mTOR и NF- κ B [12]. Хотя многие из этих путей также наблюдаются в нормальных клетках и нестволовых раковых клетках [13], их измененная активность, наряду с определенными мембранными маркерами и факторами транскрипции, является отличительной чертой ОСК. Некоторые из этих характеристик, такие как высокая экспрессия CD44+, CD133+, транспортеров АТФ-связывающей кассеты (ABC), молекулы адгезии эпителиальных клеток (EPCAM), альдегиддегидрогеназы 1 (ALDH1) и факторов транскрипции Oct4 и Sox2, являются общими для ОСК при многих формах рака [11]. Признание такого сходства может выявить новые терапевтические возможности для воздействия на общие маркеры или пути, и, таким образом, способствовать разработке эффективных методов лечения, нацеленных на ОСК.

Идентификация происхождения опухолевых стволовых клеток (ОСК) в легких представляет собой сложную задачу, поскольку эпителий трахеи и бронхиол находится в состоянии покоя и имеет низкую пролиферативную активность [11]. Наиболее распространенная гипотеза гласит, что ОСК возникают из нормальных тканеспецифичных стволовых клеток. Плоскоклеточный рак легкого происходит из базальных клеток проксимальных отделов дыхательных путей (трахеи и бронхов) [12]. Клетки Клара при плоскоклеточном раке легкого также способны проявлять свойства стволовости, а аденокарцинома ассоциирована с нормальными стволовыми клетками из области соединения бронхоальвеолярных протоков [12].

Хотя имеющиеся знания о функциях ОСК легких ограничены, был предложен ряд маркеров ОСК, принадлежащие к кластерам дифференцировки (CD). Многие исследования подтвердили присутствие следующих молекул на ОСК легких: CD133, CD44, CD90, EPCAM, CXCR4 [14, 15]. Однако следует отметить, что нарушение экспрессии этих маркеров свойственно не только НМРЛ, но многим видам рака.

EPCAM – трансмембранный гликопротеин, экспрессируемый в большинстве карцином человека;

отмечается высокая экспрессия в быстро пролиферирующих опухолях эпителиального происхождения [12].

CD133 – маркер, широко используемый для определения стволовых клеток как в опухолевых, так и в нормальных тканях. Процесс транскрипции CD133 регулируется пятью промоторами, и промотор 5P5 играет решающую роль в экспрессии CD133 в ОСК [16]. В некоторых исследованиях были охарактеризованы CD133+ клетки при НМРЛ [11, 15]. Например, Egato и соавт. выявили наличие CD133 при НМРЛ в малом количестве, составившем менее 1 % [16]. Клетки CD133+ были способны примерно в 30 % случаев образовывать опухолевые сфероиды *in vitro* при выращивании в среде, не содержащей сыворотки; CD133+ клетки, полученные из опухолевых сфероидов, способны при инокуляции иммунодефицитным мышам индуцировать опухоли с гистологическими признаками, сходными с таковыми исходной опухоли [16]. Более того, CD133+ клетки проявляют устойчивость к химиотерапии вследствие экспрессии высокого уровня АТФ-связывающего G2 [17].

CD44 (P-гликопротеин 1), гликопротеин трансмембранного типа I, относится к семье молекул клеточной адгезии, является рецептором гиалуроновой кислоты, при взаимодействии с которой может произойти отслоение клеток, метастазирование и инвазия. CD44 отвечает за различные функции, такие как дифференцировка клеток, выживание, миграция, пролиферация. Исследования продемонстрировали, что CD44 играет решающую роль в обеспечении самообновления и устойчивости к апоптозу ОСК [11, 18]. Мутации в ключевом регуляторе апоптоза – гене p53 – могут быть связаны с высокой экспрессией CD44 при раке поджелудочной железы [19]. Клетки CD44+ аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого демонстрируют способность образовывать сфероидные тельца *in vitro* [20] и приводят к образованию опухоли *in vivo* при введении мышам с иммунодефицитом [14, 21].

Исследования показали, что при раке легких экспрессия CD44 в клетках НМРЛ выше по сравнению с МРЛ, а при плоскоклеточном раке легкого наблюдался ее наивысший уровень [22]. CD44 регулирует несколько сигнальных путей, способствующих прогрессии рака, включая Notch, Hedgehog (Hh), Wnt, STAT3, Hippo, JNK и RhoGTPase, и является ко-рецептором, участвующим в сигнальных путях рецепторов тирозинкиназ [23, 24]. Кроме того, CD44

является ключевым посредником адгезии между эндотелиальными клетками, играя при этом важную роль в патологическом ангиогенезе [25]. CD44 также может способствовать пролиферации опухоли и уклонению от иммунитета, стимулируя экспрессию PD-L1 на поверхности клеток опухоли [26]. Клетки, коэкспрессирующие CD44 и ALDH, что характерно для плоскоклеточного рака легкого, всегда проявляют высокую способность к самообновлению, усиленной миграции и туморогенности [27].

CD90-гликопротеин, закрепленный гликозил-фосфатидилинозитолом, экспрессируется главным образом в лейкоцитах и участвует во взаимодействиях клетка – матрикс и клетка – клетка. Хотя CD90 известен как маркер для различных типов ОСК, его потенциальная роль как маркера для НМРЛ еще полностью не описана [11, 28]. Сообщалось, что ОСК с коэкспрессией CD44 и CD90 могут быть обнаружены в первичных клеточных линиях рака поджелудочной железы [19]. Мутации, активирующие экспрессию CD90, не описаны в литературе, однако на мышиной модели показано, что метилирование ДНК играет определенную роль в стимуляции экспрессии этой молекулы. Серийная ксенотрансплантация клеток EpCAM+CD90+ НМРЛ (аденокарцинома и плоскоклеточный рак) мышам с иммунодефицитом выявила быстрый рост данных клеток при гетеротопической перевивке [14].

CXCR4 – рецептор хемокина, присутствующий на поверхности гемопоэтических стволовых клеток, участвующий в формировании преметастатических ниш в костном мозге [29]. Путь CXCR4/CXCL12 играет роль в метастазировании опухоли, индукции ангиогенеза и развитию устойчивости к апоптозу. Более того, CXCR4 присутствует на циркулирующих опухолевых клетках, высвобождающихся из опухолей в периферическую кровь, что индуцирует их распространение в отдаленные CXCL12-позитивные участки [30]. Экспрессия CXCR4 регулируется ядерным респираторным фактором – NRF, мутация в котором может привести к более высокой экспрессии CXCR4 [31]. Клетки CXCR4+, выделенные из линий НМРЛ, проявляли свойства ОСК *in vitro*: образовывали опухолевые сфероиды, обладали способностью к самообновлению, демонстрировали радиационную устойчивость [32].

С учетом описанных свойств ОСК, их определение в опухолях, в частности опухолях легких, представляет собой актуальную научную и клиническую задачу [11, 33].

В связи с тем, что маркеры ОСК могут экспрессироваться и на нормальных стволовых клетках, необходимых для самообновления и регенерации тканей, принадлежность стволовых клеток к опухолевым может быть определена не только по экспрессии мембранных маркеров, транскрипционных факторов и сигнальных путей, но и по результатам некоторых функциональных тестов, которые, несмотря на их определенную трудоемкость, являются информативными, особенно для исследовательских целей, а также для проведения доклинических испытаний потенциальных препаратов, направленных на ОСК. Кроме упомянутого теста сфероидообразования, инструментом для таких исследований могут стать органоиды, полученные от пациентов с НМРЛ, в виду их способности воссоздать тканевую архитектуру и поддерживать геномные изменения первичных опухолей во время длительного роста *in vitro* [34]. Метод органоидной культуры позволяет размножить ОСК *in vitro*, отражая сложность формирования опухоли с использованием опухолевых тканей. Более того, культура органоидов позволяет проводить функциональный анализ ОСК, включая их генную инженерию с использованием CRISPR/Cas9-опосредованного редактирования генома [35]. Органоиды, полученные от пациента, могут быть применимы для выявления признаков резистентности ОСК к лечению. Большинство моделей органоидов для исследования рака применимы к аденокарциномам разных локализаций [36]. Однако по мере расширения понимания механизмов развития опухоли, органоиды могут стать более широко применяемым инструментом [36]. Таким образом, в сочетании с другими экспериментами *in vivo*, такими как ксенотрансплантация ОСК, органоидные культуры, ОСК человека обладают высоким потенциалом для улучшения понимания биологии рака [37].

ОСК-опосредованная устойчивость к лечению и возможности ее преодоления

Лекарственная устойчивость была описана как одна из самых серьезных проблем в лечении рака, при этом множественная лекарственная устойчивость ОСК, обеспечивающая химиорезистентность опухоли в целом, считается основной причиной неэффективности химиотерапии [38]. К механизмам, обуславливающим химиорезистентность, относят транспортеры ABC, насосы для эффлюкса химиопрепаратов и ALDH1 [38].

Радиорезистентность ОСК развивается вследствие угнетения апоптоза через синтез антиапоптотических белков, повышенной репарации ДНК и способности к удалению свободных радикалов, замедления кинетики клеточного цикла, трансформации нестволовых опухолевых клеток в ОСК [39].

Считается, что устойчивость ОСК к традиционной лучевой терапии и химиотерапии связана с активацией в них различных сигнальных путей, таких как: Wnt, Notch и Hedgehog, которые участвуют в повышении онкогенности и инвазивности опухоли [40]. В настоящее время появляется все больше свидетельств того, что эти пути дерегулируются и мутируют в ОСК [41]. Аберрантная передача сигналов Wnt обнаруживается при многих видах рака, включая НМРЛ, особенно аденокарциномы [42], при которых Wnt-реактивные клетки демонстрировали пролиферативный потенциал и прогрессирование, что позволяет предположить, что они обладают характеристиками ОСК [42]. Растущее количество публикаций подтверждает связь нарушения регуляции передачи сигналов Notch с различными типами злокачественных новообразований, включая НМРЛ. Сигнальный путь Notch играет роль в поддержании стволовых клеток при НМРЛ; аберрация в этом пути может привести к увеличению числа ОСК, резистентных к терапии препаратами платины [42]. Сообщалось, что повышенная активность Notch была связана с формированием опухолевых сфероидов *in vivo* [40]. Те же авторы связывают активность Notch с ухудшением прогноза у пациентов с аденокарциномой, что позволяет предположить потенциальную роль ингибирования активности Notch в качестве нового терапевтического подхода [41]. При НМРЛ путь Hedgehog тесно связан с ОСК [41, 42] и вовлечен в формирование лекарственной устойчивости опухоли к таргетной, химио- и лучевой терапии [42].

В литературе описаны и некоторые подходы к преодолению резистентности, опосредованной ОСК. Свойством ингибировать ОСК при НМРЛ обладают некоторые комбинации химио- и таргетных препаратов, например, сочетание трифторперазина с гефитинибом или цисплатином снижает регуляцию CD133 и CD44, уменьшая лекарственную устойчивость и повышая ответ на терапию [43].

Было обнаружено, что опухолевый супрессор miR-29c значительно подавляется в радиорезистентных ОСК НМРЛ, но эта резистентность была преодолена путем восстановления его экспрессии,

активацией апоптоза и подавлением регуляции генов-мишеней Bcl-2 и Mcl-1 данным супрессором [44].

H. Yin и соавт. [45] провели исследование, в котором обнаружили, что определенные клетки в легких, называемые бронхоальвеолярными стволовыми клетками, трансформируются в опухолевые стволовые клетки из-за двух факторов: отсутствия белка, который обычно защищает клетку от превращения в опухолевую (Grpc5a), и воздействия никотин-производного вещества. Эти клетки обладают набором особых маркеров (SPA+, CC10+, EGFR+, Abcg2+), благодаря которым они могут обновляться. Исследователи также выяснили, что рак может развиваться не только из этих стволовых клеток, что подчеркивает необходимость изучения разных типов клеток для понимания механизмов развития рака легких [45].

Подходы к лечению НМРЛ, направленному на ОСК

Разработка препаратов для таргетной терапии онкологических заболеваний является следствием обнаружения специфических молекулярно-генетических мишеней и рецепторов, ответственных за прогрессирование и химиорезистентность. ОСК, с которыми связаны эти процессы, рассматриваются в литературе как перспективная мишень [46].

Были предложены три основных подхода к таргетированию ОСК: выявление новых биомаркеров ОСК, изменение их микроокружения и сенсбилизация к традиционным лекарственным средствам [8]. Установлено, что комбинированные методы лечения являются наиболее эффективными [8, 9, 13–15]. Makena и соавт. исследовали другие терапевтические подходы, включая методы лечения, которые нацелены на дремлющие ОСК, и иммунотерапию, но отметили, что необходимы дополнительные исследования в этих новых областях [8]. Донгре и Вайнберг предложили индуцировать обратный ЭМП в качестве потенциальной терапевтической стратегии, представляющей собой перспективные подходы для уменьшения количества ОСК внутри опухолей и повышения их чувствительности к различным видам лечения, включая химиотерапию, радиотерапию и иммунотерапию [10].

Известно, что хелатирование внутриклеточного железа является одной из мишеней воздействия на ОСК, обусловленной его способностью успешно сдерживать пролиферацию клеток, как

было продемонстрировано в исследованиях на моделях рака молочной и поджелудочной железы. Однако несмотря на эти обнадеживающие данные, эффективность и механизмы действия хелатирования железа в контексте плоскоклеточного рака легкого остаются малоизученными, подчеркивая необходимость дальнейших исследований в этой области [47].

В литературе все большее внимание уделяется роли микроРНК (miRNAs) и длинных некодирующих РНК (lncRNAs) в регуляции факторов транскрипции и путей, присутствующих в ОСК [48]. Известно, что кластер miR-17–92, выступая в роли стимулятора опухолевого роста, оказывает заметное влияние также на развитие рака легкого, что ведет к изучению взаимосвязи между микроРНК и развитием опухоли, определенно подчеркивая их важную роль в биологии рака. lncRNAs контролируют экспрессию генов и участвуют в поддержании и размножении ОСК активацией сигнальных путей Wnt/ β -катенина и IL6/STAT3. Следовательно, lncRNAs могут быть использованы в качестве предикторов неблагоприятного прогноза для онкологических больных и, таким образом, могут играть большую роль при эрадикации ОСК [48].

В литературе неоднократно отмечается, что приобретение опухолями НМРЛ «стволовости» является негативным прогностическим фактором выживаемости. Потеря экспрессии PTEN, например, имеет важные последствия для ОСК НМРЛ, а также является независимым прогностическим фактором общей выживаемости пациентов с НМРЛ [49]. Аналогичным образом, пациенты с НМРЛ IIIB/IV стадии с опухолями, обогащенными CD133+ стволовыми клетками рака легкого, как правило, имеют более короткую выживаемость без прогрессирования после химиотерапии препаратами платины [16].

Тем не менее, серьезной проблемой является идентификация «молчащих» ОСК, т. е. не экспрессирующих общеизвестные маркеры, по которым они могут быть идентифицированы. И наоборот, многие поверхностные маркеры ОСК, такие как r2R4 и CD34, также экспрессируются нормальными эмбриональными или взрослыми стволовыми клетками, в то время как другие, такие как варианты CD44, широко экспрессируются даже в нормальных клетках различных тканей [16]. Таким образом, идентификация более специфических маркеров ОСК остается ключевой целью для разработки более эффективных стратегий лечения [16].

ОСК и опухолевое микроокружение

Опухолевое микроокружение состоит из множества незлокачественных клеток, включая ассоциированные с опухолью макрофаги (M1/M2), инфильтрирующие опухоль лимфоциты, в т. ч. регуляторные Т-клетки (Tregs), дендритные клетки (DC), естественные клетки-киллеры (NK) и клетки-супрессоры миелоидного происхождения (MDSC). Эти клетки взаимодействуют друг с другом и с опухолевыми клетками, организуя иммунный ответ, могут влиять на поведение других клеток в микроокружении опухоли либо путем прямой регуляции, либо с помощью продуцируемых медиаторов (цитокинов, хемокинов), взаимодействующих с рецепторами. Эти взаимодействия могут быть опосредованы как паракринными, так и аутокринными путями, а также активацией рецепторов совместного ингибирования или коактивации. Клетки способны модулировать секрецию хемокинов и цитокинов с дисбалансом между теми из них, которые выполняют подавляющие и активирующие иммунные функции. Источником межклеточной коммуникации является сложная сеть цитокинов, хемокинов, факторов роста, медиаторов воспаления и ферментов. В целом, в микроокружении опухоли преобладает супрессорная функция иммунной системы, а процесс ее формирования получил название «иммуно-редактирование опухоли» [50, 51].

Некоторые исследования также показали, что ОСК могут активировать механизмы, позволяющие опухоли избежать атак со стороны иммунных клеток, например, потеря экспрессии ракового антигена и активация онкогенных путей, приводящих к развитию толерантности [52]. ОСК также могут способствовать созданию иммуносупрессивной среды. Некоторые исследования продемонстрировали, что ОСК, полученные из различных солидных опухолей, включая мультиформную глиобластому и меланому, секретируют различные иммуносупрессивные цитокины, такие как IL-13, IL-10, TGF- β , GDF-15, PGE2 и галектин-3. Эти цитокины могут защищать опухолевое микроокружение от эффекторных иммунных клеток. ОСК могут индуцировать дифференцировку зрелых DC или Treg посредством трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) [51]. Микроокружение опухоли (MO, TME) – это область, которая может одновременно регулировать развитие опухоли и самообновление клеток. ОСК могут способствовать развитию локальной сосудистой

сети и ангиогенезу вследствие продукции ими фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [52]. МО активно взаимодействует с ОСК, обеспечивая основу для индукции или дифференцировки иммунных клеток, которые подавляют рост опухоли, включая супрессивные макрофаги (M2-типа) или регуляторные Т-клетки (Tregs) [51, 52]. Кроме того, популяция ассоциированных с опухолью макрофагов (TAMs) повышает активность факторов транскрипции, таких как Sox, Oct-4 и Nanog, которые поддерживают ОСК в состоянии пролиферации и самообновления. MDSC представляют собой гетерогенную группу незрелых миелоидных клеток, которые играют роль в иммунном ответе и ремоделировании тканей. Было показано, что MDSC обладают проангиогенной активностью и индуцируют выработку металлопротеиназ, которые могут способствовать образованию «предметастатических» ниш, облегчающих колонизацию тканей опухолевыми клетками. Опухолевое микроокружение индуцирует дифференцировку CD4+ Т-клеток в различные субпопуляции Т-клеток, такие как Tregs и Т-17-клетки (Th17). Точная роль клеток Th17 в опухолевом иммунитете остается неясной, по-видимому, зависимой от стадии опухоли и гистологического подтипа. Интересно, что недавние сообщения предполагают, что Treg при определенных условиях экспрессируют IL-17, который вместе с гипоксией играет решающую роль в регуляции раковых стволовых клеток. Однако взаимодействия между ОСК и Treg, которые вносят значительный вклад в подавление иммунитета в микроокружении опухоли, все еще недостаточно изучены.

Расположение, тип, плотность и функциональный статус иммунных клеток (Т-клеток, В-клеток, НК-клеток, DC-клеток, макрофагов, нейтрофилов, моноцитов и тучных клеток) в иммунном микроокружении опухоли характеризуют ее гетерогенность. При использовании технологии single-cell РНК-секвенирования были подтверждены значительные различия между иммунным микроокружением аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого [53]. Это разнообразие влияет на возникновение, рост опухолей, а также ответ на лечение. Поэтому многие исследования были сосредоточены на изучении иммунного микроокружения опухоли. Пациенты, получавшие неоадьювантную химиотерапию, имели более высокие уровни экспрессии PD-L1 и субпопуляций Т-клеток, чем те, кто не полу-

чал неоадьювантную химиотерапию при НМРЛ [54]. В исследовании Peng и соавт. [55] анализ 26 видов иммунных клеток в иммунологическом микроокружении опухоли в 681 образцах НМРЛ показал, что пациенты с низким уровнем иммунных клеток и преобладанием макрофагов в опухоли имели более короткую безрецидивную выживаемость. Общая доля и характеристики Т-клеток в опухоли являются основными факторами, определяющими развитие прогрессирования опухоли. Истощение Т-клеток происходит сразу после инициации онкогена и является причиной нечувствительности пациентов к терапии анти-PD-1/PD-L1. В процессе истощения Т-клеток ингибирующие рецепторы, такие как CTLA-4, TIM-3, LAG-3 и PD-1, обычно сверхэкспрессируются на Т-клетках, а эффекторные цитокины, такие как IFN- γ , снижаются [55].

Известно, что иммунное микроокружение опухоли может быть изменено путем эпигенетического иммунного редактирования. Эпигенетические изменения могут быть вызваны воспалением [56]. Адаптированный к гипоксии клеточный фенотип поддерживается в микроокружении опухоли благодаря синергетическому эффекту эпигенетических факторов и индуцируемых гипоксией факторов транскрипции (HIF). В условиях гипоксии происходит интенсивное метилирование ДНК и модификации гистонов, что способствует росту опухоли, повышает инвазивность и поддерживает стволовость раковых клеток [56].

В настоящее время опухоль-ассоциированные макрофаги (TAM) являются наиболее широко изучаемыми иммуносупрессивными клетками [55]. TAM собираются в месте повреждения после идентификации хемокинов, цитокинов, медиаторов воспаления, патогенов или молекулярных структур, связанные с повреждением (DAMP). Существуют фенотипы TAM: M1 и M2. Фенотип M1 характеризуется противоопухолевой активностью и, как правило, представлен активированными макрофагами. После эпигенетического перепрограммирования путем дифференцировки и поляризации формируются макрофаги фенотипа M2, которые потенциально могут способствовать развитию опухолей [55]. Фенотипические M2 поддерживают популяции опухолевых стволовых клеток, секретируя хемокины и лиганды, которые активируют пути развития стволовых клеток [57]. Усиленные модификации метилирования и снижение экспрессии хемокинов в TAMs в условиях гипоксии

изменяют иммунный ландшафт в TME [57]. Было обнаружено, что NEAT1 высоко экспрессируется при раке легких и взаимодействует с ДНК-метилтрансферазой DNMT1, регулируя инфильтрацию рака легких цитотоксическими Т-клетками путем ингибирования пути cGAS/STING [58]. Пролиферация, дифференцировка и выживание Т-клеток зависят от активности энхансеров EZH2, которые являются важными эпигенетическими регуляторами экспрессии генов. Примечательно, что GSK126, ингибитор EZH2, может стимулировать синтез Th1-хемокинов CXCL9 и CXCL10 в опухолях и усиливать их инфильтрацию CD8+ Т-клетками [59]. Присутствие инфильтрирующих опухоль В-лимфоцитов можно наблюдать на всех стадиях развития рака легких, и было обнаружено, что модификация гистонов также может увеличивать инфильтрацию В-клетками [56]. Эпигенетическое подавление NKG2DL при SCLC приводит к отсутствию стимулирующих сигналов для активации NK-клеток, тем самым повышая агрессивность и метастазирование SCLC [60].

Эти исследования показывают, что микроокружение опухоли играет важную роль в прогрессировании рака легких. В частности, состояние стволовых клеток рака легких, на которое влияют эпигенетические и иммунные изменения в микроокружении опухоли, является важной причиной резистентности к лечению и развития рецидива рака. Потенциальными мишенями для противоопухолевых воздействий могут быть не только молекулы, представленные в опухолевых клетках, но и микроокружение опухоли, прежде всего, иммунное и цитокиновое.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание биологии опухолевых стволовых клеток является одной из наиболее важных задач в клинической онкологии. Недавние исследования показали, что эти клетки играют значительную роль в развитии солидных опухолей, таких как рак легких, который становится все более распространенным.

Важность опухолевых стволовых клеток при раке легких проявляется не только через их способность к формированию опухоли, но и через взаимодействие с опухолевым микроокружением, которое играет критическую роль в развитии опухоли и ее реакции на терапию. Опухолевое микроокружение, состоящее из иммунных клеток, фибробластов, сосудистой сети и внеклеточного матрикса, создает условия, поддерживающие рост и выживание опухолевых стволовых клеток, а также способствует развитию резистентности к химиотерапии и лучевой терапии.

Интеграция знаний о поведении опухолевых стволовых клеток и взаимодействии с их микроокружением в контексте рака легких в клинической практике открывает новые перспективы для улучшения лечения и прогнозов пациентов. Понимание молекулярных механизмов, регулирующих деятельность и функциональность этих клеток, а также их взаимодействие с микроокружением, предлагает новые возможности для разработки лечения, направленного как на подавление активности опухолевых стволовых клеток, так и на модификацию микроокружения для борьбы с опухолью. Успешные исследования в этой области могут стать ключом к более эффективному контролю опухоли легких и повышению качества жизни пациентов.

Список источников

1. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol*. 2015 Sep;10(9):1240–1242. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000663>
2. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol*. 2013 Mar 10;31(8):992–1001. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.9270>
3. Dietel M, Bubendorf L, Dingemans AMC, Dooms C, Elmberger G, Garcia RC, et al. Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group. *Thorax*. 2016 Feb;71(2):177–184. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206677>
4. Kerr KM, Bibeau F, Thunnissen E, Botling J, Ryška A, Wolf J, et al. The evolving landscape of biomarker testing for non-small cell lung cancer in Europe. *Lung Cancer*. 2021 Apr;154:161–175. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.02.026>
5. Giroux-Leprieur E, Costantini A, Ding VW, He B. Hedgehog Signaling in Lung Cancer: From Oncogenesis to Cancer Treatment Resistance. *Int J Mol Sci*. 2018 Sep 19;19(9):2835. <https://doi.org/10.3390/ijms19092835>

6. Ahmad A, Maitah MY, Ginnebaugh KR, Li Y, Bao B, Gadgeel SM, et al. Inhibition of Hedgehog signaling sensitizes NSCLC cells to standard therapies through modulation of EMT-regulating miRNAs. *J Hematol Oncol.* 2013 Oct 7;6(1):77. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-6-77>
7. Li F, Zhou K, Gao L, Zhang B, Li W, Yan W, et al. Radiation induces the generation of cancer stem cells: A novel mechanism for cancer radioresistance. *Oncol Lett.* 2016 Nov;12(5):3059–3065. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.5124>
8. Makena MR, Ranjan A, Thirumala V, Reddy AP. Cancer stem cells: Road to therapeutic resistance and strategies to overcome resistance. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Apr 1;1866(4):165339. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.11.015>
9. Ahmed M, Chaudhari K, Babaei-Jadidi R, Dekker LV, Shams Nateri A. Concise Review: Emerging Drugs Targeting Epithelial Cancer Stem-Like Cells. *Stem Cells.* 2017 Apr;35(4):839–850. <https://doi.org/10.1002/stem.2579>
10. Dongre A, Weinberg RA. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019 Feb;20(2):69–84. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0080-4>
11. Testa U, Castelli G, Pelosi E. Lung Cancers: Molecular Characterization, Clonal Heterogeneity and Evolution, and Cancer Stem Cells. *Cancers (Basel).* 2018 Jul 27;10(8):248. <https://doi.org/10.3390/cancers10080248>
12. Barr MP, Gray SG, Hoffmann AC, Hilger RA, Thomale J, O'Flaherty JD, et al. Generation and characterisation of cisplatin-resistant non-small cell lung cancer cell lines displaying a stem-like signature. *PLoS One.* 2013;8(1):e54193. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054193>
13. Kim WT, Ryu CJ. Cancer stem cell surface markers on normal stem cells. *BMB Rep.* 2017 Jun;50(6):285–298. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2017.50.6.039>
14. Zhang WC, Shyh-Chang N, Yang H, Rai A, Umashankar S, Ma S, et al. Glycine decarboxylase activity drives non-small cell lung cancer tumor-initiating cells and tumorigenesis. *Cell.* 2012 Jan 20;148(1–2):259–272. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.11.050>
15. Herreros-Pomares A, de-Maya-Girones JD, Calabuig-Fariñas S, Lucas R, Martínez A, Pardo-Sánchez JM, et al. Lung tumor-spheres reveal cancer stem cell-like properties and a score with prognostic impact in resected non-small-cell lung cancer. *Cell Death Dis.* 2019 Sep 10;10(9):660. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1898-1>
16. Ohnishi S, Maehara O, Nakagawa K, Kameya A, Otaki K, Fujita H, et al. hypoxia-inducible factors activate CD133 promoter through ETS family transcription factors. *PLoS One.* 2013;8(6):e66255. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066255>
17. Eramo A, Lotti F, Sette G, Pillozzi E, Biffoni M, Di Virgilio A, et al. Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population. *Cell Death Differ.* 2008 Mar;15(3):504–514. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4402283>
18. Alamgeer M, Peacock CD, Matsui W, Ganju V, Watkins DN. Cancer stem cells in lung cancer: Evidence and controversies. *Respirology.* 2013 Jul;18(5):757–764. <https://doi.org/10.1111/resp.12094>
19. Hou YC, Chao YJ, Hsieh MH, Tung HL, Wang HC, Shan YS. Low CD8+ T Cell Infiltration and High PD-L1 Expression Are Associated with Level of CD44+/CD133+ Cancer Stem Cells and Predict an Unfavorable Prognosis in Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel).* 2019 Apr 15;11(4):541. <https://doi.org/10.3390/cancers11040541>
20. Godar S, Ince TA, Bell GW, Feldser D, Donaher JL, Bergh J, et al. Growth-inhibitory and tumor-suppressive functions of p53 depend on its repression of CD44 expression. *Cell.* 2008 Jul 11;134(1):62–73. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.06.006>
21. Leung ELH, Fiscus RR, Tung JW, Tin VPC, Cheng LC, Sihoe ADL, et al. Non-small cell lung cancer cells expressing CD44 are enriched for stem cell-like properties. *PLoS One.* 2010 Nov 19;5(11):e14062. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014062>
22. Roudi R, Madjd Z, Korourian A, Mehrazma M, Molanae S, Sabet MN, et al. Clinical significance of putative cancer stem cell marker CD44 in different histological subtypes of lung cancer. *Cancer Biomark.* 2014;14(6):457–467. <https://doi.org/10.3233/cbm-140424>
23. Bourguignon LYW. Hyaluronan-mediated CD44 activation of RhoGTPase signaling and cytoskeleton function promotes tumor progression. *Semin Cancer Biol.* 2008 Aug;18(4):251–259. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2008.03.007>
24. Orian-Rousseau, Sleeman J. CD44 is a multidomain signaling platform that integrates extracellular matrix cues with growth factor and cytokine signals. *Adv Cancer Res.* 2014;123:231–254. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800092-2.00009-5>
25. Ludwig N, Szczepanski MJ, Gluszko A, Szafarowski T, Azambuja JH, Dolg L, et al. CD44(+) tumor cells promote early angiogenesis in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Lett.* 2019 Dec 28;467:85–95. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.10.010>
26. Kong T, Ahn R, Yang K, Zhu X, Fu Z, Morin G, et al. CD44 Promotes PD-L1 Expression and Its Tumor-Intrinsic Function in Breast and Lung Cancers. *Cancer Res.* 2020 Feb 1;80(3):444–457. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-1108>

27. Masciale V, Grisendi G, Banchelli F, D'Amico R, Maiorana A, Sighinolfi P, et al. CD44+/EPCAM+ cells detect a subpopulation of ALDHhigh cells in human non-small cell lung cancer: A chance for targeting cancer stem cells? *Oncotarget*. 2020 Apr 28;11(17):1545–1555. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27568>
28. Hardavella G, George R, Sethi T. Lung cancer stem cells-characteristics, phenotype. *Transl Lung Cancer Res*. 2016 Jun;5(3):272–279. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2016.02.01>
29. Eckert F, Schilbach K, Klumpp L, Bardoscia L, Sezgin EC, Schwab M, et al. Potential Role of CXCR4 Targeting in the Context of Radiotherapy and Immunotherapy of Cancer. *Front Immunol*. 2018;9:3018. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03018>
30. Trautmann F, Cojoc M, Kurth I, Melin N, Bouchez LC, Dubrovskaya A, et al. CXCR4 as biomarker for radioresistant cancer stem cells. *Int J Radiat Biol*. 2014 Aug;90(8):687–699. <https://doi.org/10.3109/09553002.2014.906766>
31. Gzil A, Zarębska I, Bursiewicz W, Antosik P, Grzanka D, Szyłberg Ł. Markers of pancreatic cancer stem cells and their clinical and therapeutic implications. *Mol Biol Rep*. 2019 Dec;46(6):6629–6645. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-05058-1>
32. Jung MJ, Rho JK, Kim YM, Jung JE, Jin YB, Ko YG, et al. Upregulation of CXCR4 is functionally crucial for maintenance of stemness in drug-resistant non-small cell lung cancer cells. *Oncogene*. 2013 Jan 10;32(2):209–221. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.37>
33. De Francesco EM, Sotgia F, Lisanti MP. Cancer stem cells (CSCs): metabolic strategies for their identification and eradication. *Biochem J*. 2018 May 9;475(9):1611–1634. <https://doi.org/10.1042/BCJ20170164>
34. Barkauskas CE, Chung MI, Fioret B, Gao X, Katsura H, Hogan BLM. Lung organoids: current uses and future promise. *Development*. 2017 Mar 15;144(6):986–997. <https://doi.org/10.1242/dev.140103>
35. Matano M, Date S, Shimokawa M, Takano A, Fujii M, Ohta Y, et al. Modeling colorectal cancer using CRISPR-Cas9-mediated engineering of human intestinal organoids. *Nat Med*. 2015 Mar;21(3):256–262. <https://doi.org/10.1038/nm.3802>
36. Nagle PW, Plukker JTM, Muijs CT, van Luijk P, Coppes RP. Patient-derived tumor organoids for prediction of cancer treatment response. *Semin Cancer Biol*. 2018 Dec;53:258–264. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2018.06.005>
37. Shimono Y, Mukohyama J, Isobe T, Johnston DM, Dalerba P, Suzuki A. Organoid Culture of Human Cancer Stem Cells. *Methods Mol Biol*. 2019;1576:23–31. https://doi.org/10.1007/7651_2016_13
38. Kusumbe AP, Bapat SA. Cancer stem cells and aneuploid populations within developing tumors are the major determinants of tumor dormancy. *Cancer Res*. 2009 Dec 15;69(24):9245–9453. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-2802>
39. Arnold CR, Mangesius J, Skvortsova II, Ganswindt U. The Role of Cancer Stem Cells in Radiation Resistance. *Front Oncol*. 2020;10:164. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00164>
40. Kumar V, Vashishta M, Kong L, Wu X, Lu JJ, Guha C, et al. The Role of Notch, Hedgehog, and Wnt Signaling Pathways in the Resistance of Tumors to Anticancer Therapies. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:650772. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.650772>
41. Yang L, Shi P, Zhao G, Xu J, Peng W, Zhang J, et al. Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Feb 7;5(1):8. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0110-5>
42. Васильева М. В., Хромова Н. В., Бойчук С. В., Копнин П. Б. Влияние подавления экспрессии NOTCH1 на формирование фенотипа опухолевых стволовых клеток рака легкого и толстой кишки человека. *Успехи молекулярной онкологии*. 2024;11(2):97–105. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-2-97-105>, EDN: RXXWTD
43. Yeh CT, Wu ATH, Chang PMH, Chen KY, Yang CN, Yang SC, et al. Trifluoperazine, an antipsychotic agent, inhibits cancer stem cell growth and overcomes drug resistance of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Dec 1;186(11):1180–1188. <https://doi.org/10.1164/rccm.201207-1180OC>
44. Arechaga-Ocampo E, Lopez-Camarillo C, Villegas-Sepulveda N, Gonzalez-De la Rosa CH, Perez-Añorve IX, Roldan-Perez R, et al. Tumor suppressor miR-29c regulates radioresistance in lung cancer cells. *Tumour Biol*. 2017 Mar;39(3):1010428317695010. <https://doi.org/10.1177/1010428317695010>
45. Yin H, Jing B, Xu D, Guo W, Sun B, Zhang J, et al. Identification of Active Bronchioalveolar Stem Cells as the Cell of Origin in Lung Adenocarcinoma. *Cancer Res*. 2022 Mar 15;82(6):1025–1037. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-2445>
46. Saygin C, Matei D, Majeti R, Reizes O, Lathia JD. Targeting Cancer Stemness in the Clinic: From Hype to Hope. *Cell Stem Cell*. 2019 Jan 3;24(1):25–40. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.11.017>
47. Lang J, Zhao X, Wang X, Zhao Y, Li Y, Zhao R, et al. Targeted Co-delivery of the Iron Chelator Deferoxamine and a HIF1α Inhibitor Impairs Pancreatic Tumor Growth. *ACS Nano*. 2019 Feb 26;13(2):2176–2189. <https://doi.org/10.1021/acsnano.8b08823>
48. Dong L, Lyu X, Faleti OD, He ML. The special stemness functions of Tbx3 in stem cells and cancer development. *Semin Cancer Biol*. 2019 Aug;57:105–110. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2018.09.010>

49. Tang JM, He QY, Guo RX, Chang XJ. Phosphorylated Akt overexpression and loss of PTEN expression in non-small cell lung cancer confers poor prognosis. *Lung Cancer*. 2006 Feb;51(2):181–191. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2005.10.003>
50. Zou W. Immune regulation in the tumor microenvironment and its relevance in cancer therapy. *Cell Mol Immunol*. 2022 Jan;19(1):1–2. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00738-0>
51. Oh SA, Wu DC, Cheung J, Navarro A, Xiong H, Cubas R, et al. PD-L1 expression by dendritic cells is a key regulator of T-cell immunity in cancer. *Nat Cancer*. 2020 Jul;1(7):681–691. <https://doi.org/10.1038/s43018-020-0075-x>
52. Zhang D, Tang DG, Rycaj K. Cancer stem cells: Regulation programs, immunological properties and immunotherapy. *Semin Cancer Biol*. 2018 Oct;52(Pt 2):94–106. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2018.05.001>
53. Wang C, Yu Q, Song T, Wang Z, Song L, Yang Y, et al. The heterogeneous immune landscape between lung adenocarcinoma and squamous carcinoma revealed by single-cell RNA sequencing. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Aug 26;7(1):289. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01130-8>
54. Shestopalov AV, Kit OI, Zabolotneva AA, Zlatnik EY, Maksimov AYu, Novikova IA и др. Alkylresorcinols as a New Type of Gut Microbiota Regulators Influencing Immune Therapy Efficiency in Lung Cancer Treatment. *Advanced Gut & Microbiome Research*. 2023. <https://doi.org/10.1155/2023/2333767>, EDN: ZIVEKT
55. Сагакянц А. Б., Теплякова М. А., Владимирова Л. Ю., Бондаренко Е. С., Златник Е. Ю., Новикова И. А. и др. Особенности популяционного состава иммунокомпетентных клеток периферической крови у пациентов с немелкоклеточным раком легкого на фоне проводимой иммунотерапии с различной ее эффективностью. *Современные проблемы науки и образования*. 2023;2:87. <https://doi.org/10.17513/spno.32545>, EDN: EWBINE
56. Karin M, Shalpour S. Regulation of antitumor immunity by inflammation-induced epigenetic alterations. *Cell Mol Immunol*. 2022 Jan;19(1):59–66. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00756-y>
57. Теплякова МА, Владимирова ЛЮ, Попова ИЛ, Лянова АА, Абрамова НА, Storozhakova АЕ и др. Cytokine profiles of peripheral blood in patients with non-small cell lung cancer receiving anti-PD1 therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(16). https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e21068, EDN: RDAZOV
58. Ma F, Lei YY, Ding MG, Luo LH, Xie YC, Liu XL. LncRNA NEAT1 Interacted With DNMT1 to Regulate Malignant Phenotype of Cancer Cell and Cytotoxic T Cell Infiltration via Epigenetic Inhibition of p53, cGAS, and STING in Lung Cancer. *Front Genet*. 2020;11:250. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00250>
59. Huang S, Wang Z, Zhou J, Huang J, Zhou L, Luo J, et al. EZH2 Inhibitor GSK126 Suppresses Antitumor Immunity by Driving Production of Myeloid-Derived Suppressor Cells. *Cancer Res*. 2019 Apr 15;79(8):2009–2020. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-2395>
60. Zhu M, Huang Y, Bender ME, Girard L, Kollipara R, Eglenen-Polat B, et al. Evasion of Innate Immunity Contributes to Small Cell Lung Cancer Progression and Metastasis. *Cancer Res*. 2021 Apr 1;81(7):1813–1826. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-2808>

Информация об авторах:

Харагезов Дмитрий Акимович – к.м.н., заведующий отделением торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0640-2994>, SPIN: 5120-0561, AuthorID: 733789, ResearcherID: AAZ-3638-2021, Scopus Author ID: 56626499300

Антонян Артур Андреевич – аспирант 1-го года обучения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6449-7026>, ResearcherID: JWQ-0734-2024

Златник Елена Юрьевна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>, SPIN: 4137-7410, AuthorID: 327457, ResearcherID: AAI-1311-2020, Scopus Author ID: 6603160432

Сагакянц Александр Борисович – к.б.н., доцент, заведующий лабораторией иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>, SPIN: 7272-1408, AuthorID: 426904, ResearcherID: M-8378-2019, Scopus Author ID: 24329773900

Мирзоян Эллада Арменовна – к.м.н., врач-онколог, научный сотрудник отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>, SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948, ResearcherID: AAZ-2780-2021, Scopus Author ID: 57221118516

Айрапетова Тамара Георгиевна – к.м.н., врач-онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5287-5800>, SPIN: 8121-4039, AuthorID: 794672

Лейман Игорь Александрович – к.м.н., врач-онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2572-1624>, SPIN: 2551-0999, AuthorID: 735699

Милакин Антон Григорьевич – врач-онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2589-7606>, SPIN: 7737-4737, AuthorID: 794734

Статешный Олег Николаевич – врач-онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4513-7548>, SPIN: 9917-1975, AuthorID: 1067071

Иозефи Кристиан Дмитриевич – торакальный хирург отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5351-3251>, SPIN: 1232-3097, AuthorID: 1122592, ResearcherID: AAZ-3632-2021

Хомидов Мехруллоходжа Абдусудурович – аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0645-0937>, SPIN: 1950-8737, AuthorID: 1067071, ResearcherID: JFK-3888-2023

Алексеев Эдуард Константинович – ординатор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4982-5491>, ResearcherID: JWP-6340-2024

Вклад авторов:

Харагезов Д. А., Златник Е. Ю. – научное редактирование;

Антонаян А. А. – написание текста, обработка материала;

Сагакянц А. Б., Мирзоян Э. А., Айрапетова Т. Г., Лейман И. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Иозефи К. Д., Хомидов М. А., Алексеев Э. А. – сбор, анализ данных, техническое редактирование, оформление библиографии.



СИДОРЕНКО ЮРИЙ СЕРГЕЕВИЧ

Академик РАН
Доктор медицинских наук
Профессор
Заслуженный деятель науки РФ
Лауреат Государственной премии РСФСР в области науки и техники
Заслуженный изобретатель РСФСР
Лауреат Премии им. И. И. Мечникова Российской академии наук

Награжден: орденом «Знак Почета», орденом Дружбы,
медалью Министерства здравоохранения Российской Федерации
«За заслуги перед отечественным здравоохранением»

Сидоренко Ю. С. – известный ученый-онкогинеколог и специалист в области клинической онкологии и патофизиологии, автор более 800 научных работ, в том числе 30 монографий, имеет 398 авторских свидетельств и патентов на изобретения.

Юрий Сергеевич родился 8 ноября 1939 г. в городе Херсон. После окончания Ужгородского государственного университета в период с 1968 по 1972 г. работал в различных лечебных учреждениях Закарпатской области и в г. Новочеркасске Ростовской области. С 1972 г. – клинический ординатор, затем аспирант Ростовского научно-исследовательского онкологического института. В 1978 г. Сидоренко Ю. С. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Эндолимфатическая полихимиотерапия в лечении рака шейки матки». С 1979 по 1982 г. Юрий Сергеевич занимал должность главного врача Городской больницы № 20 г. Ростова-на-Дону.

С марта 1982 по август 2010 г. был директором Ростовского научно-исследовательского онкологического института. В 1988 г. Сидоренко Ю. С. защитил докторскую диссертацию на тему «Некоторые аспекты диагностики, лечения и диспансеризации онкогинекологических больных».

В период с 1986 по 2001 г. на базе института были проведены: III Всероссийский съезд онкологов (1986), совещание директоров научно-исследовательских институтов онкологии и радиологии СССР (1989), IV (1995) и VI (2005) съезды онкологов России, Пленум правления научного онкологического общества (1999) и II Всероссийский съезд детских онкологов (2001).

Научные исследования, проводимые академиком Сидоренко Ю. С., включали разработку новых, нетрадиционных подходов к комплексному лечению злокачественных заболеваний, в частности, химиотерапия на аутобиорасстворителях: аутогемохимиотерапии, аутолимфохимиотерапии, гомогемохимиотерапии и гомолимфохимиотерапии, эндолимфатической химиотерапии, внутрибрюшинной перманентной и внутритканевой химиотерапии. Применение этих биологических компонентов в то время позволило повысить эффективность лечения. За данный цикл работ академик Сидоренко Ю. С. удостоен Премии им. И. И. Мечникова по физиологии Российской академии наук (2008).

Юрий Сергеевич внедрил оригинальную систему скрининга рака при неманифестированной форме и предложил ряд органосохраняющих и функционально-щадящих операций, за разработку которых автор удостоен Государственной премии РСФСР. Академик Сидоренко Ю. С. создал модель оригинального популяционного скрининга рака, основанную на психологическом принципе самоформирования групп повышенного онкологического риска с помощью самонаблюдения и самоконтроля.

В 1997 г. Сидоренко Ю. С. был избран в состав Российской академии медицинских наук в качестве члена-корреспондента РАМН, в 1999 г. стал академиком РАМН, с 2006 г. – академик РАН.

Юрий Сергеевич – человек энциклопедических знаний и эрудиции. Он является тонким ценителем и знатоком живописи, литературы и национальной культуры страны. Сидоренко Ю. С. отличается целостным жизненным восприятием, в нем сочетаются утонченная интеллигентность и широкая образованность, доброжелательность и самоотдача учителя, интуиция и опыт практического врача-хирурга, фундаментальные знания и тонкое научное прогнозирование ученого-естествоиспытателя, мудрость и уверенность организатора.

Коллектив сотрудников Национального медицинского исследовательского центра онкологии сердечно поздравляет Юрия Сергеевича с юбилеем. Мы от всей души желаем ему счастья, крепкого здоровья, творческого долголетия, любви близких и родных.

*Коллектив сотрудников ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации*



ФГБУ "НМИЦ онкологии"
МИНЗДРАВА РОССИИ

**Южно-Российский
онкологический журнал**
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ

South Russian Journal of Cancer
PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL

www.cancersp.com

