

М.А. Вологирова¹, Н.Н. Волченко¹, И.А. Замулаева², И.В. Дрошнева¹, А.В. Бойко¹, Д.В. Сидоров¹

ПОИСК ПРЕДИКТОРОВ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПРЯМОЙ КИШКИ

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена Минздрава РФ, Москва²Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф.Цыба Минздрава РФ, Калужская область Обинск

Контактное лицо: Вологирова Милана Аслановна: mila_wolgir@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Анализ ряда иммуногистохимических маркеров в роли предсказателей радиочувствительности аденокарциномы прямой кишки.**Материал и методы:** В исследование включены 122 пациента с гистологически верифицированной аденокарциномой прямой кишки, различной степени дифференцировки, стадией опухолевого процесса I–IIIc, T₂–T_{4b}/N₀–N_{2b}/M₀, с локализацией опухоли в нижне- и среднеампулярном отделах прямой кишки.

Исследуемые предикторы: Ki67, p53, EGFR, Bcl2, COX2, P21, E-кадгерин. Предоперационная химиолучевая терапия проводилась до СОД 48–50 Гр с использованием лекарственных препаратов (5 ФУ, цисплатин) в качестве радиомодификаторов. Анализ проведен по степени выраженности лечебного патоморфоза (по Mandard), снижению стадии перед операцией.

Результаты: Полный курс предоперационной химиолучевой терапии с последующей операцией проведен 121 пациенту, один пациент умер от сопутствующей сердечной патологии в период перерыва. Первая степень патоморфоза (полная резорбция) зарегистрирована у 12 пациентов. Вторая степень (сохранение немногочисленных опухолевых клеток на фоне фиброзных изменений) – у 27 пациентов. Третья степень (большое количество сохраненных опухолевых клеток на фоне выраженного фиброза) – у 38 пациентов. Четвертая степень (опухолевые клетки преобладают над фиброзными изменениями) – у 27 пациентов. Пятая степень (полное отсутствие признаков регрессии опухоли, отсутствие фиброза) – у 2 пациентов. Снижение стадии опухолевого процесса по данным предоперационного комплексного обследования было зарегистрировано у 114 (94,2 %) пациентов, у 9 (7,4 %) пациентов динамика отмечено не было. В сроки наблюдения с 2006 г. по настоящее время известно о смерти 10 человек. Из них: трое умерли от генерализации злокачественного процесса, шесть человек умерли в результате несчастного случая, один пациент погиб от конкурирующего заболевания (инфаркт миокарда). Повторно оперированных пациентов по поводу локального рецидива зарегистрировано не было. Годы в ремиссии колеблются в пределах от 3 мес. до 22 лет. Согласно полученным результатам проведенного многофакторного и множественного регрессионного анализов, можно успешно прогнозировать эффективность химиолучевого лечения, с использованием как биомаркеров (Ki67, p53, EGFR, Bcl2, COX2, P21, E-кадгерин), так и традиционных показателей (гистологический тип, стадия заболевания, пол, степень дифференцировки). Оказалось, что и традиционные показатели, и иммуногистохимические показатели работают одинаково хорошо, вне зависимости друг от друга.**Заключение:** Исследуемые иммуногистохимические предикторы радиочувствительности аденокарциномы прямой кишки позволяют до начала предоперационной химиолучевой терапии, оценить степень радиочувствительности или радиорезистентности опухоли у каждого пациента, тем самым предупреждая об эффективности или неэффективности химиолучевой терапии в конкретной клинической ситуации, что позволяет индивидуализировать подход к лечению, подобрав для пациента более подходящий для него метод лечения – неoadъювантную химиотерапию или операцию.**Ключевые слова:** местнораспространенный рак прямой кишки, предоперационная химиолучевая терапия, лечебный патоморфоз, предикторы радиочувствительности**Для цитирования:** Вологирова М.А., Волченко Н.Н., Замулаева И.А., Дрошнева И.В., Бойко А.В., Сидоров Д.В. Поиск предикторов радиочувствительности аденокарциномы прямой кишки // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 5. С.39–44.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-39-44

Введение

Рак прямой кишки был и остается одной из самых острых проблем в клинической онкологии в течение многих десятилетий, оставаясь в центре внимания ведущих российских и зарубежных исследователей, составляя 30 % всех случаев колоректального рака [1, 2].

Темпы прироста заболеваемости колоректальным раком, к сожалению, неуклонно возрастают, что объективно подтверждается сводными статистическими данными. Ежегодно в мире регистрируется около 1 млн новых случаев колоректального рака, занимая 3-е место в структуре онкологической заболеваемости (почти половина из них умирает) и 4-е место в структуре онкологической смертности. Смертность от рака прямой кишки, ректосигмоидного соединения, анального канала за 2018 г. в РФ составила 16360 человек [3].

История лечения рака прямой кишки насчитывает более 200 лет. За этот период времени сделано огромное количество открытий в науке и в медицине, в частности, послуживших предпосылкой к появлению различных методик хирургического лечения, разработке и усовершенствованию аппаратов для проведения лучевой терапии, появлению различных химиопрепаратов, используемых

как для радиомодификации, так и для адъювантной химиотерапии.

Важное значение при лечении приобрело не только гистологическое исследование, но и иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое. Все это стало предпосылкой для разработки мультимодального лечебного подхода, сочетающего применение современных хирургических технологий с достижениями лекарственной и лучевой терапии [4].

Хирургический метод является основополагающим в лечении рака прямой кишки на сегодняшний день. Техника оперативных вмешательств фактически продвинулась от простого промежностного иссечения дистальных отделов кишки, пораженных опухолью, до сложных операций, вершиной которых являются реконструктивно-пластическая хирургия с сохранением запирающего аппарата, особенно при нижеампулярных раках, и, конечно, роботизированные операции. Благодаря внедрению в хирургическую практику колопроктолога методики тотальной мезоректумэктомии, которая заключается в удалении всей прямой кишки с прилегающей жировой клетчаткой в виде футляра, без повреждения целостности ее стенки, удалось снизить частоту местных рецидивов

[5]. Но спустя годы стало очевидным, что отдаленные результаты данного вида лечения при местнораспространенной форме рака прямой кишки недостаточно удовлетворительные. Хирургический метод представляется оправданным лишь при I–II стадии рака, прорастающего не глубже 10 мм в мезоректальную клетчатку, когда могут быть обеспечены адекватные латеральная и дистальная границы резекции. Наличие глубокого инвазивного роста и поражение регионарных лимфоузлов увеличивают частоту местных рецидивов до 22–36,5 %, отдаленных метастазов – до 50–77,7 %, снижая показатели 5-летней выживаемости до 25,7–33 % соответственно [5]. И тогда встал вопрос о том, не вернуться ли к подвергнутой забвению в период триумфального шествия и повсеместного признания метода тотальной мезоректумэктомии – лучевой терапии в неоадьювантном режиме, и каким образом следует модифицировать лучевое воздействие на опухоль данной локализации, чтобы повысить общую выживаемость данной когорты пациентов. Началось активное применение химиопрепаратов в роли радиомодификаторов, усиливающих воздействие лучевой терапии на злокачественную опухоль и увеличения суммарной очаговой дозы до 50 Гр за весь курс лечения. То есть, локальный метод лечения стал более агрессивным по отношению к злокачественному новообразованию, позволяя этим перевести опухоль в резектабельное состояние, повысив число органосохранных операций и существенно уменьшив число локальных рецидивов в будущем.

Таким образом, химиолучевая терапия вновь укрепила свои позиции в лечении аденокарциномы прямой кишки. Использование химиолучевой терапии в предоперационном плане лечения местнораспространенной формы рака прямой кишки в большинстве случаев обеспечивает достоверное снижение частоты локального рецидива, подъем нижнего полюса опухоли от анального края, при локализации в нижеампулярном отделе с переходом на анальный канал, сокращение размеров опухоли, а следовательно, и частоты резекций R1, повышение числа органосохранных операций [6].

Но несмотря на все вышеперечисленные преимущества, существует когорта больных, у которых не удается добиться высокого локорегионарного контроля, должного сокращения размеров опухоли в зоне облучения, что безусловно приводит к брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки и вынужденному выведению колостомы. Так, появилась необходимость в решении вопроса о выявлении предикторов прогноза эффективности предоперационной химиолучевой терапии, позволяющих персонализировать подход к лечению пациентов с местнораспространенной формой рака прямой кишки.

Материал и методы

В отделении лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена, начиная с 2006–2009 гг., проводилось исследование, включавшее в себя 122 пациента с диагнозом местнораспространенного рака прямой кишки.

В целях изучения возможных ассоциативных связей между различными параметрами, характеризующими опухолевый процесс, биологические особенности опухоли и её ответ на химиолучевую терапию, был проведен многофакторный анализ с использованием метода кластеризации. Для проведения кластерного анализа были отобраны следующие переменные: пол, стадия заболевания (0–3), гистологический тип (аденокарцинома), степень дифференцировки (G1/G2/G3), экспрессия Ki67 (12 категорий по мере повышения), p53 (12 категорий), EGFR (5 категорий), Bcl2 (12 категорий), COX2 (12 ка-

тегорий), P21 (12 категорий), E-кадгерин (5 категорий), а также mrT (продолженный рост/нет динамики/есть положительная динамика/полная резорбция), mrN (нет динамики/есть положительная динамика/отрицательная динамика/нет данных), mrN лимфатических узлов (нет/ $N_{1a}/N_{1b}/N_{1c}/N_{2a}/N_{2b}$). Предоперационная химиолучевая терапия проводилась на локо-регионарную зону по методике 3D конформной лучевой терапии, 5 дней в неделю до СОД 48–50 Гр с использованием лекарственных препаратов (5 ФУ, цисплатин) в качестве радиомодификаторов.

Всем пациентам перед началом лечения проводилось обследование в объеме пальцевого ректального исследования, ректоскопии и/или колоноскопии, рентгенографии и/или компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, ультразвукового исследования (УЗИ) и/или КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, магнитно-резонансной томографии (МРТ) и эндо-УЗИ малого таза, определения экспрессии раково-эмбрионального антигена (РЭА) и СА 19-9.

Клиническая стадия выставлялась на основании данных МРТ органов малого таза, эндоУЗИ.

Для постановки стадии заболевания использовалась классификация TNM объединенного союза по международной борьбе с раком (UICC) 8-го пересмотра. Регрессию опухоли после хирургического лечения оценивали по классификации Mandard. Комплексную оценку ответа опухоли на химиолучевую терапию проводили через 4–6 нед. после завершения облучения. Проведено полное инструментальное обследование: рентгенография и/или компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, УЗИ и/или КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, МРТ органов малого таза.

Предикторы для выявления их роли в предсказании эффективности предоперационной химиолучевой терапии в схеме комбинированного лечения рака прямой кишки: Ki67, p53, EGFR, Bcl2, COX2, P21, E-кадгерин были исследованы на биопсийном материале, взятом у пациентов на этапе комплексного обследования до начала химиолучевой терапии.

EGFR

Выделяют три основных механизма радиорезистентности: гипоксия опухолевых клеток, внутриклеточная радиочувствительность и пролиферация опухолевых клеток. Влияние эпидермального фактора роста затрагивает все три механизма [7]. EGFR или рецептор эпидермального фактора роста, также известный как ErbB-1 или HER1, это трансмембранная рецепторная тирозинкиназа, которая входит в семейство эпидермальных факторов роста. Рецепторы к эпидермальному фактору роста экспрессируются в 50–70 % опухолей: рак прямой кишки, рак шейки матки, рак молочной железы, опухоли головы и шеи и т.д.

Повышенная регуляция рецепторов эпидермального фактора роста связана с более агрессивным ростом опухоли, плохим прогнозом и устойчивостью к лучевой терапии. Несмотря на эту теоретическую релевантность к предопределению опухолевого ответа, данный факт был рассмотрен только в одном исследовании. Giralt et al [7] изучали биоптаты 45 больных до лечения с применением в качестве конечной оценки снижение стадии T. Хотя рецепторы эпидермального фактора роста в большинстве случаев не позволяют предсказать состояние опухоли или лимфоузлов после лечения, только в 1/7 всех опухолей с полным (100 %) клиническим ответом (полной гибелью опухоли) экспрессировались рецепторы к эпидермальному фактору роста ($p=0,003$), что свидетельствует в пользу применения их в качестве эффективного маркера-предиктора полного эффекта терапии.

p21

Белок p21 играет ключевую роль в сигнальном пути p53. Данный белок – его транскрипция запускается белком p53 в случае повреждения ДНК ионизирующим излучением, что приводит к аресту клетки в клеточном цикле и ее апоптозу. p21 изучали в качестве предиктора опухолевого ответа, т.к. нарушение регуляторных механизмов (путей), особенно отвечающих за передачу сигнала к гибели клеток, может являться причинным фактором резистентности к лучевой терапии. Эндогенную экспрессию p21 определяли в четырех исследованиях с помощью иммуногистохимии, и в трех из них была выявлена связь данного фактора с опухолевым ответом. Более того, Rau et al [8] не только подтвердили корреляцию экспрессии p21 с биоптатом до лечения с последующим опухолевым ответом, но и показали, что уровень экспрессии менялся в процессе лечения. У пациентов с опухолями с повышением уровня экспрессии гена после лечения отдаленные результаты были хуже, чем при отсутствии повышения. Показано включение исследования p21 в дизайн проспективных неoadъювантных исследований при раке прямой кишки [9].

p53

Супрессорный по отношению к опухоли ген p53 играет ключевую роль в прохождении клеткой клеточного цикла, репарации ДНК и апоптозе. В норме дикий тип p53 необходим для активации апоптоза и, следовательно, принципиален в оценке ответа опухолей на ионизирующее излучение и химиотерапию. Дикий тип p53 предотвращает дальнейший рост клеток путем активации p21, окончательно подавляющего работу циклиновых комплексов, что приводит к аресту клеток при переходе из G1 в S фазу [10].

Таким образом, реакция клетки на облучение скорее всего зависит от нормального функционирования гена p53. Однако окончательный результат влияния p53 комплексный и складывается из ряда взаимно противодействующих механизмов, запускающихся под действием ионизирующего излучения.

Так, представляется вероятным, что меньшая склонность к апоптозу p53-недостаточных клеток может быть компенсирована имеющимися в них нарушениями репарации ДНК [10]. Непосредственный последовательный (цепочечный) анализ гена p53, похоже, подтвердит надежды на него, как предиктора. Рядом авторов изучены данные биопсии до лечения в серии из 64 пациентов, прошедших затем краткий курс неoadъювантной химиотерапии. Они оценивали наличие мутаций в p53 путем прямого исследования цепочек экзонов 2–10. В качестве оценки результатов лечения применялось снижение стадии T, была достоверно подтверждена связь устойчивости к лучевой терапии и наличия мутировавших генов p53 ($p < 0,0001$). Похожее исследование, включающее данные биопсии до лечения 86 пациентов и затем прошедших короткий курс неoadъювантной лучевой терапии, где также применялся метод прямого анализа цепочек и было выяснено, что мутации достоверно чаще встречались в случае резистентности к лечению [10].

Bcl 2 и Bax

Гиперэкспрессия генов, подавляющих апоптоз или снижающих активность проапоптотических генов, теоретически может приводить к формированию радиорезистентного фенотипа опухоли. К таким генам относится BCL-2, кодирующий белок-ингибитор апоптоза. В то же время было показано, что BAX, связывающийся гомолог белка BCL-2, формирует с ним гетеродимеры, таким образом, подавляя его функции и приводя клетки к апоптозу. Так что сочетание гиперэкспрессии BCL-2 и низкой экспрессии BAX может обуславливать меньшую веро-

ятность апоптоза клетки после облучения, а значит и повышенную ее радиорезистентность. И наоборот, следствием повышенного уровня BAX и низкого BCL-2 может быть повышена чувствительность к ионизирующему излучению. Функция вышеописанных генов в реакциях ткани на облучение была описана в нескольких клинических исследованиях. Так, группа исследователей провела курс ДЛТ СОД-41 Гр больному раком предстательной железы 1998 г., причем высокое соотношение BCL-2/BAX градиентно соответствовало меньшей эффективности проводимого лечения. Отдельный интерес представляет работа Nagima et al., проводивших лучевое лечение рака шейки матки по радикальной программе 2000 г. Согласно полученным результатам, характеристики BCL-2 и BAX до начала лечения никак не коррелировали с ответом на противоопухолевое воздействие, однако повышенная экспрессия BAX в биоптатах, полученных после подведения СОД- 10,8 Гр, четко ассоциировалась с плохим прогнозом течения заболевания. В то же время в когорте больных плоскоклеточным раком гортани 2002 г. обратили внимание на статистически достоверную корреляцию между гиперэкспрессией BCL-2 и радиостойкостью опухоли. Пять из восьми радиорезистентных опухолей экспрессировали BCL-2, тогда как во всех 13 радиочувствительных новообразованиях подобной экспрессии выявлено не было. Авторы предположили, что гиперэкспрессия белка BCL-2 позволяет опухолевым клеткам с полученными в результате облучения значительными повреждениями продолжать пролиферацию, проявляя себя как радиорезистентные. Сходные результаты, указывающие на взаимосвязь гиперэкспрессии BCL-2 с плохим прогнозом, были получены при проведении предоперационной ЛТ по поводу рака мочевого пузыря [9].

Несмотря на существующие противоречия в доступных для обзора клинических исследованиях, информативность семейства BCL-2/BAX в качестве потенциальных маркеров радиочувствительности представляется очевидной. Для введения этих маркеров в повседневную практику определения тактики лечения необходимо проведение крупных исследований с гомогенными популяциями пациентов и применением стандартизованных техник определения молекулярных предикторов [9].

COX2

COX2 является важным медиатором инвазивности и метастазирования опухоли и одной из трех изоформ белка-катализатора превращения арахидоновой кислоты в простагландины. Известно, что опухолевые клетки могут использовать COX2 для выработки простагландинов, особенно простагландина E2 после облучения. Затем опухоль может применять эти соединения как фактор выживания, предотвращающий гибель клетки от облучения. В последних исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что дополнение лучевой терапии ингибированием COX2 может значительно усилить опухолевый ответ путем блокирования высвобождения простагландинов. Кроме того, в клинических работах по раку гортани и раку шейки матки рассматривалось – может ли эндогенная экспрессия COX2 в биоптатах до лучевого лечения быть показательной (информативной?) и как меняются показатели на фоне лучевой и химиотерапии. Во всех исследованиях была показана связь экспрессии COX2 со слабым опухолевым ответом на лечение, а также с плохим прогнозом [9].

Ki-67

После применения ионизирующего излучения гибель клетки обычно происходит при следующей попытке

цикла митотического деления. Проплиферация подавлена в гипоксичных тканях. Проплиферация в биоптате до лечения Lence исследовалась как предиктор в четырех исследованиях с применением иммуногистохимии. В трех из них связь не подтвердилась [9].

Результаты

В результате агломеративной кластеризации с помощью метода одиночной связи построена дендрограмма (рис. 1), объединяющая в отдельные кластеры наиболее близкие параметры (евклидово расстояние составляет менее 10):

- кластер 1: пол, стадия N, гистологический тип, статус лимфоузлов, степень дифференцировки, $mr\ T$, $mr\ N$, $mr\ N\ ly$;
- кластер 2: стадия T, экспрессия EGFR, p21, с которыми ассоциирована экспрессия Е-кадгерина и несколько слабее Bcl2;
- кластер 3: экспрессия Ki67 и p53, в отношении которых прослеживается довольно слабая связь с остальными параметрами (в том числе и с теми, которые характеризуют ответ опухоли на химиолучевую терапию).

Ответ опухоли на лечение сильнее всего связан с клинико-морфологическими показателями, вошедшими в первый кластер. Параметры, образующие второй кластер, достаточно сильно ассоциированы со вторым кластером, включая ответ опухоли на лечение.

Далее был выполнен множественный регрессионный анализ зависимости ответа опухоли на химиолучевую терапию (mrT) от ряда возможных предикторов, включающих:

- традиционные клинико-морфологические показатели (пол, стадия заболевания, гистологический тип опухоли, степень дифференцировки опухолевых клеток);
- экспрессию ряда маркеров (Ki67, p53, EGFR, Bcl2, COX2, p21, Е-кадгерин).

В результате была построена модель, которая включает параметры, влияющие на ответ опухоли (табл. 1). Построенная модель характеризовалась высокой статистической значимостью. Интересно, что в этой модели экспрессия Ki67 не имела прогностического значения при принятом значении $p < 0,05$.

В целом, результаты кластерного анализа и множественного регрессионного анализа хорошо согласуются между собой.

Можно ли построить прогностическую модель без биомаркеров? Какова будет статистическая значимость такой модели? Оказалось, что можно и без биомаркеров прогнозировать так же хорошо (табл. 2).

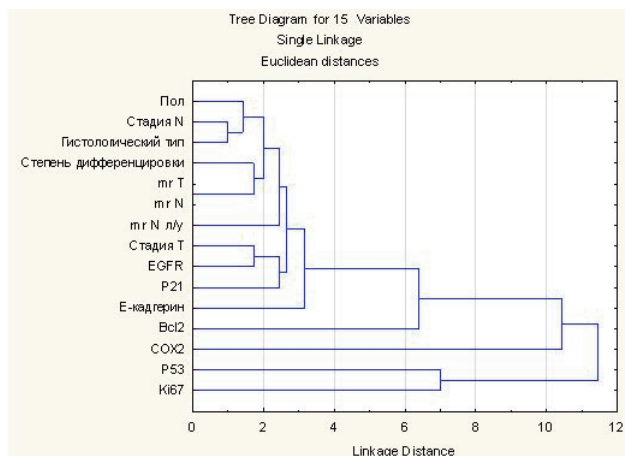


Рис. 1. Дендрограмма, объединяющая в отдельные кластеры наиболее близкие параметры

Fig. 1. Dendrogram combining the closest parameters into separate clusters

А если попытаться построить прогностическую модель с одними только биомаркерами? Оказалось, что и традиционные показатели, и биомаркеры работают одинаково хорошо, вне зависимости друг от друга (табл. 3).

Обсуждение

Лучевая терапия занимает важное место в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями, являясь неотъемлемой частью подавляющего большинства алгоритмов лечения. За последние годы сочетание лучевой терапии и химиотерапии, а также одномоментное химиолучевое лечение продемонстрировали высокую эффективность в лечении местно распространенных форм злокачественных новообразований, в том числе рака прямой кишки.

Применение традиционной предоперационной химиолучевой терапии с последующей тотальной мезоректумэктомией у пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки позволило снизить риск местного рецидива и, в определенной степени, отдаленного метастазирования.

Ряд авторов отмечают повышение процента сфинктеросохраняющих операций после предоперационного лучевого или химиолучевого воздействия при опухоли дистальных локализаций в кишке, особенно после облучения в СОД 46–50 Гр и отсроченной на 4–8 нед операции, в то время как облучение в дозе ниже указанных оказалось неэффективным [5].

Таблица 1

Прогностическая модель с традиционными клинико-морфологическими показателями и биомаркерами
Predictive model with traditional clinical and morphological parameters and biomarkers

Показатели (предикторы)	Beta*	Величина p для предиктора	R**	Величина p для всей модели в целом
Гистологический тип	0,118	0,0011	0,98	<0,00001
Стадия заболевания	0,118	0,0010		
Пол	0,117	0,0010		
Степень дифференцировки	0,108	0,0021		
EGFR	0,105	0,0021		
Е-кадгерин	0,092	0,0066		
p21	0,087	0,0040		
Bcl2	0,085	0,0024		
p53	0,061	0,0064		
COX2	0,074	0,0085		
Ki67	0,041	0,1216		

Примечание: * в табл. 1,2,3 Beta – стандартизированный угловой коэффициент регрессии (в единицах SD).

** R – коэффициент множественной корреляции.

Таблица 2

Прогностическая модель с традиционными клинико-морфологическими показателями
Predictive model with traditional clinical and morphological parameters

Показатели (предикторы)	Beta *	Величина p для предиктора	R **	Величина p для всей модели в целом
Гистологический тип	0,249	0,000001	0.98	<0,00001
Стадия заболевания	0,247	0,000001		
Пол	0,244	0,000001		
Степень дифференцировки	0,235	0,000001		

Таблица 3

Прогностическая модель с одними биомаркерами
Single biomarker predictive model

Показатели (предикторы)	Beta *	Величина p для предиктора	R **	Величина p для всей модели в целом
EGFR	0,206	0,00004	0,98	<0,00001
Е-кадгерин	0,179	0,00006		
p21	0,164	0,00003		
Bcl2	0,159	0,00002		
COX2	0,136	0,00024		
p53	0,086	0,0039		
Ki67	0,077	0,0275		

Но не у всех пациентов удастся добиться высокого локорегионарного контроля, сокращения размеров опухоли, что важно при локализации процесса в нижнеампулярном отделе прямой кишки, т.е. в области сфинктерного аппарата, и требует выполнения брюшно-промежностной экстирпации и выведению пожизненной колостомы.

Так, возникла необходимость в решении вопроса о поиске предикторов прогноза эффективности предоперационной химиолучевой терапии, позволяющих персонализировать подход к лечению больных с местнораспространенным раком прямой кишки.

Данные многочисленных исследований указывают на то, что предоперационная стадия T, N, степень дифференцировки, возраст и пол не позволяют в полной мере предсказывать ответ опухоли на химиолучевую терапию.

Появилась необходимость в поиске иммуногистохимических и молекулярно-генетических факторов радиочувствительности и радиорезистентности к предопера-

ционной химиолучевой терапии. Это позволит определять тактику ведения больных с учетом индивидуальных особенностей опухоли.

Настоящее исследование включило в себя следующие иммуногистохимические маркеры радиочувствительности: Ki67, p53, EGFR, Bcl2, COX2, P21, Е-кадгерин. И также был проведен анализ предсказательной функции традиционных показателей (пол, стадия заболевания, гистологический тип, степень дифференцировки), заключение оказалось необычным и неоднозначным. Выяснилось, что и традиционные и молекулярно-генетические показатели могут выступать в качестве предикторов радиочувствительности аденокарциномы прямой кишки одинаково хорошо, вне зависимости друг от друга. Появление новых данных в комплексе с результатами уже проведенных исследований может прояснить молекулярные основы эффективности химиолучевого лечения, в том числе определить прогностическую ценность отдельных предикторов или их сочетания.

Заключение

Несмотря на то, что проблемой лечения местнораспространенного рака прямой кишки занимаются многие годы, вопрос о методах лечения остаётся открытым. Основным методом лечения для данного контингента больных – комбинированный, но, к сожалению, он подходит не всем. На сегодняшний день, нет иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований, направленных на выявление предсказателей исхода лучевой терапии при комбинированном лечении аденокарциномы прямой кишки. В связи с этим мы продолжаем изучение нескольких потенциальных предикторов эффективности лучевой или химиолучевой терапии в плане комбинированного лечения.

Search of Predictors of Radiosensitivity in Rectal Adenocarcinoma

M.A. Vologirova¹, N.N. Volchenko¹, I.V. Droshneva¹, I.A. Zamulaeva², A.V. Boyko¹, D.V. Sidorov¹¹P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia²A.P. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia

Contact person: Milana Aslanovna Vologirova: mila_wolgir@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: To analyze a number of immunohistochemical markers as predictors of the radiosensitivity of rectal adenocarcinoma.

Material and methods: The study included 122 patients with histologically verified rectal adenocarcinoma, varying degrees of differentiation, and the stage of the tumor process I-IIIC, T2-T4b/N0-N2b/M0, with the localization of the tumor in the lower-middle-ampullary parts of the rectum. Predictors included in the research: Ki67, p53, EGFR, Bcl2, COX2, P21, E-cadherin. Preoperative chemoradiotherapy was performed up to 48–50 Gy with the use of medications (5-FU, Cisplatin) as a radio modifiers. The analysis was carried out according to the degree of severity of therapeutic pathomorphosis (according to Mandard), a decrease in the stage before surgery.

Results: A full course of preoperative chemoradiotherapy followed by surgery was performed at 121 patients, one patient died of concomitant cardiac pathology during the break. The first degree of Mandard pathomorphosis (complete resorption) registered at 12 patients. The second degree (preservation of a few tumor cells against the background of fibrotic changes) – at 27 patients. The third degree (a large number of preserved tumor cells against the background of the predominance of fibrosis) – at 38 patients. The fourth degree (tumor cells predominate over fibrotic changes) – at 27 patients. The fifth degree (complete absence of signs of tumor regression, absence of fibrosis) – at 2 patients. A decrease in the stage of the tumor process according to the preoperative comprehensive examination registered in 114 (94.2%) patients, in 9 (7.4%) patients – there was no dynamics. During the observation period from 2006 until nowadays, 10 people are known to have died. Years in remission range from 3 months to 22 years. According to the results of multivariate and multiple regression analyses, it is possible to successfully predict the effectiveness of chemoradiotherapy, both with the use of biomarkers (Ki67, p53, EGFR, Bcl2, COX2, P21, E-cadherin), and traditional indicators (histological type, stage of the disease, gender, degree of differentiation). It turned out, that both traditional indicators and immunohistochemical indicators work equally well, regardless of each other.

Conclusion: Studied immunohistochemical predictors of radiosensitivity of rectal adenocarcinoma, allow to assess the degree of radiosensitivity or radioresistance of the tumor in each patient before the start of preoperative chemoradiotherapy by doing so, it warns us about the effectiveness or ineffectiveness of chemoradiotherapy in a specific clinical situation, which allows us to individualize the approach to treatment, choosing a more suitable treatment method for the patient: neoadjuvant chemotherapy or surgery.

Key words: locally advanced rectal cancer; preoperative chemoradiotherapy; therapeutic pathomorphosis; radiosensitivity predictors

For citation: Vologirova MA, Volchenko NN, Zamulaeva IA, Sidorov DV, Boyko AV, Droshneva IV. Search of Predictors of Radiosensitivity in Rectal Adenocarcinoma. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(5):39–44.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-39-44

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Сидоров Д.В., «Роль тотальной мезоректумэктомии в хирургическом и комбинированном лечении больных раком прямой кишки». 2011. Дисс. докт. мед. наук: С.5.
2. Bailey C.E., Hu C.-Y., You Y.N., et al. 2015. Increasing disparities in the age-Related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975–2010 // JAMA Surg, 2015 Jan. Vol. 150, No 1. P. 17–22. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2014.1756>
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. 2019, с. 80.
4. Черниковский И.Л. Мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении резектабельного рака прямой кишки // Практическая онкология. 2015. Т. 16, № 2. С. 69–76.
5. Расулов А.О., «Хирургическая тактика после химиолучевой терапии рака прямой кишки». 2012. Дисс. докт. мед. наук, с.5,6,7.
6. Черниченко М.А., «Оптимизация хирургического и комбинированного лечения больных нижеампулярным раком прямой кишки». 2016г. Дисс. канд. мед. наук С.84, 121.
7. Giral J, Eraso A, Armengol M, Rossello J, et al. Epidermal growth factor receptor of tumor response in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative radiotherapy // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002. No 54. P. 1460–5. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)01842-9](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(01)01842-9).
8. Rau B, Sturm I, Lage H, Berger S, Schneider U, Hauptmann S, et al. Dynamic expression profile of p21WAF1/CIP1 and Ki-67 predicts survival in rectal carcinoma treated with preoperative radiochemotherapy // J Clin Oncol. 2003. № 21. P. 3391–401. <https://doi.org/10.1200/jco.2003.07.077>.
9. Smith F.M., Reynolds J.V., Miller N., Stephens R.B., Kennedy M.J., 2005. Pathological and molecular predictors of the response of rectal cancer to neoadjuvant radiochemotherapy. European Journal of Surgical Oncology: the Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology, 01 Dec 2005, Vol. 32, No 1. P. 55–64. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2005.09.010>
10. Negri FV I, Campanini N, Camisa R, Pucci F, Bui S, Ceccon G, Martinelli R, Fumagalli M, Losardo PL, Crafa P, Bordi C, Cascinu S, Ardizzoni A. Biological predictive factors in rectal cancer treated with preoperative radiotherapy or radiochemotherapy. British Journal of Cancer, No 98. P. 143–147. 2008 Jan 15. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604131>.

REFERENCES

1. Sidorov D. V., 2011. Doctoral Dissertation: "Role of Total Mesorectumectomy in the Surgical and Combined Treatment of Patients with Rectal Cancer". (In Russian.).
2. Bailey C.E., Hu C.-Y., You Y.N., et al. 2015. Increasing Disparities in the Age-Related Incidences of Colon and Rectal Cancers in the United States, 1975–2010. JAMA Surg, 2015;150;1:17–22. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2014.1756>
3. Kaprin A.D., Starinsky V. V., Petrova G. V. State of Cancer Care in Russia in 2018. 2019; P. 80 (In Russian.).
4. Chernikovskiy I. L. Multidisciplinary Approach to the Diagnosis and Treatment of Resectable Rectal Cancer. Praktikal Oncology. 2015; 16. (2): 69–76. (In Russian.).
5. Rasulov A. O., 2012 Doctoral Dissertation: "Surgical Tactics after Chemoradiotherapy of Rectal Cancer". (In Russian.).
6. Chernichenko M. A., 2016. PhD Thesis: "Optimization of Surgical and Combined Treatment of Patients with Lower Ampullary Rectal Cancer". P. 84, 121. (In Russian.).
7. Giral J, Eraso A, Armengol M, Rossello J, et al. Epidermal Growth Factor Receptor of Tumor Response in Locally Advanced Rectal Cancer Patients Treated with Preoperative Radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;54:1460–5. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)01842-9](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(01)01842-9).
8. Rau B, Sturm I, Lage H, Berger S, Schneider U, Hauptmann S, et al. Dynamic Expression Profile of P21waf1/Cip1 and Ki-67 Predicts Survival in Rectal Carcinoma Treated with Preoperative Radiochemotherapy. J Clin Oncol 2003;21:3391–401. <https://doi.org/10.1200/jco.2003.07.077>.
9. Smith FM, Reynolds JV, Miller N, Stephens RB, Kennedy MJ. 2005. Pathological and molecular predictors of the response of rectal cancer to neoadjuvant radiochemotherapy. European Journal of Surgical Oncology: the Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology, 01 Dec 2005, 32(1):55–64. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2005.09.010>
10. Negri FV I, Campanini N, Camisa R, Pucci F, Bui S, Ceccon G, Martinelli R, Fumagalli M, Losardo PL, Crafa P, Bordi C, Cascinu S, Ardizzoni A. Biological predictive factors in rectal cancer treated with preoperative radiotherapy or radiochemotherapy. British Journal of Cancer, 98:143–147. 2008 Jan 15. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604131>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 18.01.2021. Принята к публикации: 25.03.2021.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 18.01.2021. Accepted for publication: 25.03.2021..