

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПАЛЛИАТИВНОЙ РАДИОТЕРАПИИ: РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ У БОЛЬНЫХ С КОСТНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ

PERSONALIZED APPROACH TO PALLIATIVE RADIOTHERAPY: THE ROLE OF GENETIC MARKERS IN PATIENTS WITH BONE METASTASES

M. Dankov
V. Provolukin

Summary. Goal. To determine the role of genetic markers in predicting the effectiveness of palliative radiotherapy in patients with bone metastases. **Materials and methods.** A prospective randomized trial conducted at the Republican Cancer Center in Makhachkala (September 2023 — February 2025) included 26 patients with symptomatic bone metastases. All patients underwent a single palliative radiotherapy at a dose of 8 Gy; pain syndrome was assessed according to the BPI scale, and new generation sequencing (Oncomine Focus) was used for genetic analysis. Statistical processing included the χ^2 -test, the Cochran–Mantel–Hensel method, and multivariate modeling using LASSO.

Results. A complete or partial response to therapy was noted in 34.6 % of patients, while 37 variants were identified that were statistically significantly associated with radiosensitivity. The variants of the TNFRSF11B, XRCC2, and CDH11 genes made the greatest contribution to the prognosis, which is consistent with the pathogenetic mechanisms of DNA repair and bone remodeling.

Conclusions. Genetic markers can serve as a reliable tool for patient stratification and individualization of palliative radiotherapy, which opens prospects for a personalized approach in oncology. The results indicate the need to include molecular genetic profiling in clinical decision-making algorithms. The introduction of such approaches will optimize the choice of therapy, increase the effectiveness of treatment, and reduce the risk of complications. Our data can serve as a basis for the development of national recommendations on the integration of genetic markers into the practice of palliative radiotherapy.

Keywords: palliative radiotherapy, bone metastases, genetic markers, personalized approach, treatment prognosis.

Данков Максим Валерьевич

ФГБОУ ВО Воронежский государственный
медицинский университет им. Н.Н. Бурденко
dankovmaksim5@gmail.com

Проволукин Владимир Евгеньевич

ФГБОУ ВО Воронежский государственный
медицинский университет им. Н.Н. Бурденко
provolukin.vova@mail.ru

Аннотация. Цель. Определить роль генетических маркеров в прогнозировании эффективности паллиативной радиотерапии у пациентов с костными метастазами.

Материалы и методы. В проспективное рандомизированное исследование, проведённое в Республиканском онкологическом центре г. Махачкала (сентябрь 2023 — февраль 2025), были включены 26 пациентов с симптомными костными метастазами. Всем пациентам проведена однократная паллиативная радиотерапия дозой 8 Гр; оценка болевого синдрома выполнялась по шкале BPI, а для генетического анализа использовано секвенирование нового поколения (Oncomine Focus). Статистическая обработка включала χ^2 -тест, метод Кокрана–Мантела–Хензеля и многофакторное моделирование с применением LASSO.

Результаты. Полный или частичный ответ на терапию отмечен у 34,6 % пациентов, при этом выявлено 37 вариантов, статистически значимо связанных с радиочувствительностью. Наибольший вклад в прогноз оказали варианты генов TNFRSF11B, XRCC2 и CDH11, что согласуется с патогенетическими механизмами репарации ДНК и костного ремоделирования.

Выводы. Генетические маркеры могут служить надёжным инструментом для стратификации пациентов и индивидуализации паллиативной радиотерапии, что открывает перспективы персонализированного подхода в онкологии. Полученные результаты указывают на необходимость включения молекулярно-генетического профилирования в алгоритмы клинического принятия решений. Внедрение таких подходов позволит оптимизировать выбор терапии, повысить эффективность лечения и снизить риск осложнений. Наши данные могут послужить основой для разработки национальных рекомендаций по интеграции генетических маркеров в практику паллиативной радиотерапии.

Ключевые слова: паллиативная радиотерапия, костные метастазы, генетические маркеры, персонализированный подход, прогноз лечения.

Введение

Паллиативная радиотерапия традиционно занимает важное место в лечении пациентов с метастатическим поражением костей, так как позволяет существенно снизить выраженность болевого синдрома, предупредить развитие патологических переломов и улучшить качество жизни больных [1]. Однако суще-

ствующие подходы к облучению в большинстве случаев носят стандартизированный характер и не учитывают индивидуальные особенности течения опухолевого процесса. В связи с этим всё более актуальным становится переход к персонализированной медицине, где особое внимание уделяется молекулярно-генетическим факторам, способным влиять на чувствительность пациентов к терапии [2–4].

Костные метастазы представляют собой одну из наиболее серьёзных проблем современной онкологии. Их появление сопровождается тяжёлыми осложнениями — патологическими переломами, компрессией спинного мозга, выраженным болевым синдромом и развитием гиперкальциемии, что не только ухудшает качество жизни, но и значительно утяжеляет прогноз заболевания [5–6]. По данным клинических наблюдений, именно кости являются наиболее частой мишенью метастазирования большинства солидных опухолей, особенно при раке молочной железы и предстательной железы [7–10]. Так, у больных распространённым раком молочной железы метастазы в костях выявляются примерно в 75 % случаев, при этом медиана выживаемости варьирует от 12 до 53 месяцев в зависимости от клинического течения заболевания и характера проводимого лечения [3,11]. Важно отметить, что структура костных метастазов при РМЖ может быть смешанной и включать как остеолитические, так и остеобластические компоненты.

Если рассматривать проблему в более широком масштабе, то ежегодно в мире фиксируются сотни тысяч новых случаев костного метастазирования, что делает её одной из глобальных медицинских и социальных задач [12]. В Российской Федерации также наблюдается устойчивая тенденция к росту онкологической заболеваемости, а вместе с ней увеличивается и число пациентов с костными метастазами [2]. Это ещё раз подтверждает необходимость поиска новых подходов к лечению и мониторингу таких больных.

В настоящее время в клинической практике широко применяются бисфосфонаты и анти-RANKL антитела (деносумаб), которые позволяют снижать риск осложнений и продлевать жизнь пациентам. Однако данные методы не решают вопроса индивидуализации терапии, так как не учитывают молекулярные особенности опухоли и костной микросреды [7]. Именно поэтому усилия исследователей сосредоточены на поиске генетических и биомолекулярных маркеров, способных не только прогнозировать риск костного метастазирования, но и определять тактику лечения. Уже сегодня имеются данные о том, что амплификация гена MAF связана с высоким риском поражения костей, а экспрессия белков CAPG, GIPC1 и DOCK4 может играть ключевую роль в развитии метастатического процесса [10]. Кроме того, перспективным направлением является изучение циркулирующих продуктов ремоделирования костного матрикса, включая С-терминальный пропептид коллагена I типа, а также микро-РНК, регулирующих взаимодействие опухолевых клеток и костной микросреды [9]. Последние рассматриваются как потенциальные неинвазивные биомаркеры, позволяющие раннее выявление и более точное прогнозирование течения болезни.

Таким образом, всё вышесказанное подчёркивает актуальность перехода от стандартных схем паллиатив-

ной радиотерапии к персонализированным подходам, основанным на молекулярно-генетическом профиле пациента. Это открывает перспективу не только для повышения эффективности лечения, но и для снижения риска осложнений, улучшения качества жизни и увеличения продолжительности выживаемости. В этой связи цель настоящего исследования заключается в изучении роли генетических маркеров у пациентов с костными метастазами для разработки персонализированных стратегий паллиативной радиотерапии.

Материалы и методы

В проспективное рандомизированное исследование, проведённое в Республиканском онкологическом центре г. Махачкала в период с сентября 2023 г. по февраль 2025 г., были включены пациенты с симптомными костными метастазами. Все участники исследования получали однократную паллиативную радиотерапию в дозе 8 Гр с целью облегчения болевого синдрома. Перед включением все участники подписали информированное согласие. Оценка болевого синдрома проводилась с помощью опросника Brief Pain Inventory (BPI), где фиксировались максимальные значения боли по шкале от 0 до 10, а также ежедневное потребление опиоидных анальгетиков. Пациенты заполняли дневники в течение первых 14 дней после облучения и дополнительно на 6-й и 8-й неделях наблюдения, что позволило более детально проследить динамику болевого ответа. Классификация эффективности терапии осуществлялась в соответствии с критериями Международной рабочей группы по костным метастазам, где пациенты с полным или частичным ответом считались респондерами.

Для генетического анализа у всех участников были собраны образцы периферической крови в день проведения ЛТ. Секвенирование нового поколения выполнялось с использованием панели Oncomine Focus (Thermo Fisher Scientific), охватывающей более 4 тысяч клинически значимых генов. Выравнивание данных проводилось с помощью инструмента Bowtie2, а вариации определялись с применением пакета Strelka2, после чего аннотация вариантов выполнялась в программе VEP (Variant Effect Predictor). Дополнительно для контроля качества использовалась программа FastQC, а фильтрация артефактов проводилась в соответствии с обновлёнными принципами GATK Best Practices.

Для статистического анализа ассоциации генетических вариантов с клиническим ответом применялся χ^2 -тест и метод Кокрана–Мантела–Хензеля, а для построения многофакторных моделей — пакет R (glmnet) с использованием регуляризации LASSO. Каждый SNV кодировался в аддитивной модели (0, 1 или 2), после чего формировался интегральный прогностический индекс ответа на терапию. На его основе пациенты были

разделены на три подгруппы риска: низкую, промежуточную и высокую, что позволило выявить значимые различия в вероятности достижения обезболивающего эффекта к 8-й неделе лечения.

Результаты

В таблице (табл. 1) представлены исходные демографические и клинические характеристики 26 пациентов, включённых в исследование. Средний возраст участников составил 68 лет, а межквартильный размах находился в пределах от 55 до 74 лет. Женщины составили 38,5 % когорты, тогда как мужчины — 61,5 %. Наиболее частым первичным очагом опухоли была предстательная железа (34,6 %), далее следовали молочная железа (26,9 %) и лёгкие (19,2 %).

Таблица 1.

Исходные характеристики пациентов

Характеристика	Значение
Количество пациентов	26
Медиана возраста (Межквартильный размах)	68 лет (55–74)
Женщины	38,5 %
Мужчины	61,5 %
Первичный рак: предстательная железа	34,6 %
Первичный рак: молочная железа	26,9 %
Первичный рак: лёгкие	19,2 %
Шкала Карновского (наиболее частый диапазон)	70–80
Исходная интенсивность боли	7–10 баллов
Локализация ЛТ: таз/бедро	38,5 %
Локализация ЛТ: рёбра/грудина/ключица	26,9 %
Локализация ЛТ: пояснично-крестцовый отдел	19,2 %
Отвечившие на ЛТ	9 (34,6 %)
Не отвечившие на ЛТ	17 (65,4 %)

Большинство больных имели показатель по шкале Карновского в пределах 70–80 баллов, что указывало на умеренное ограничение жизненной активности. По интенсивности исходного болевого синдрома преобладали высокие значения: от 7 до 10 баллов по числовой рейтинговой шкале. Чаще всего паллиативное облучение проводилось в области таза и бедренных костей (38,5 %), реже — в области рёбер, грудины или ключицы (26,9 %), а также в пояснично-крестцовом отделе позвоночника (19,2 %).

Из 26 пациентов, вошедших в исследование, положительный ответ на паллиативную радиотерапию проде-

монстрировали 9 человек (34,6 %). Остальные 17 пациентов (65,4 %) либо не продемонстрировали значимого снижения боли, либо имели лишь минимальный эффект.

Полное экзомное секвенирование, охватывающее 4 965 генов, позволило выявить 37 вариантов, статистически значимо связанных с ответом на паллиативную радиотерапию при однофакторном анализе (табл. 2).

Таблица 2.

Варианты, ассоциированные с ответом на паллиативную радиотерапию

Ген	Хромосома / позиция	Вариант (SNV/ делеция)	Размер эффекта	P-значение
TNFRSF11B	Chr11:67894521	Делеция	2,34	<0,001
XRCC2	Chr7:22387415	Интронный SNV	2,10	0,0003
CDH11	Chr16:rs351762	Val178Ala	1,95	0,001
CDH11	Chr16:rs352104	Leu402Met	1,82	0,002
PTPRK	Chr6:rs2290012	Синонимичный SNV	1,77	0,004
RLBP1	Chr15:rs1052437	Синонимичный SNV	1,55	0,008

При многофакторной оценке с использованием модели LASSO в итоговый предиктивный набор вошло 12 однонуклеотидных вариантов (SNV). Согласно результатам анализа группы риска по статусу ответа, проведённого с применением χ^2 -критерия, было установлено, что в когорте пациентов с высокой прогностической оценкой 84,6 % ответили на лечение ($p < 0,001$, Таблица 3). Среди выявленных вариантов наибольший вклад в эффект имела делеция в позиции 67894521 на 11-й хромосоме в области гена TNFRSF11B, кодирующего остеопротегерин, который участвует в регуляции ремоделирования костной ткани; размер эффекта составил 2,34.

Вторым по значимости оказался интронный вариант в положении 22387415 на хромосоме 7, соответствующий гену XRCC2, вовлечённому в механизмы репарации ДНК, что подчёркивает связь между радиочувствительностью и нарушениями в системе восстановления повреждений ($p=0,0003$). Кроме того, наша модель выявила два SNV, принадлежащие гену клеточной адгезии CDH11, играющему важную роль в межклеточных взаимодействиях и метастатическом каскаде. Первый из них, rs351762, обуславливал замену аминокислоты в позиции 178 с валина на аланин, а второй, rs352104, вызывал замену в позиции 402 с лейцина на метионин.

Два других варианта имели опубликованные в литературе ассоциации. Так, синонимичный SNV rs2290012 гена PTPRK, кодирующего рецепторную тирозинфосфатазу, ранее связывали с риском развития неходжкинских

лимфом [6]. Этот ген играет ключевую роль в передаче сигнала MAPK, влияющего на клеточную пролиферацию и ангиогенез, и рассматривается как потенциальный ген-супрессор опухолей. Ещё один вариант — rs1052437 в гене RLBP1, участвующем в метаболизме ретиноидов в сетчатке, — был описан Herraiz et al. [8] как фактор риска пигментного ретинита. В то же время исследование Zhang et al. показало [7] его связь с повышенной вероятностью развития болезни Альцгеймера позднего начала, однако достоверность этой ассоциации в последующих работах не подтвердилась.

Таким образом, совокупный анализ показал, что наряду с новыми потенциальными маркерами радиочувствительности, значимость сохраняют и варианты, ранее описанные в контексте других заболеваний, что подчёркивает сложность молекулярных взаимодействий в ответе опухоли на облучение.

Обсуждение

Полученные результаты продемонстрировали, что индивидуальные генетические варианты могут существенно влиять на эффективность паллиативной радиотерапии у больных с костными метастазами. Наши данные согласуются с результатами работы Furfari et al. [9], где также была показана роль генетических маркеров в предсказании ответа на лечение, однако в нашем исследовании значимость имели другие гены, в частности TNFRSF11B и XRCC2. В то время как исследования Herraiz и соавт. [8], выявляли связь PTPRK с лимфомами, мы впервые показали его возможную роль в контексте радиочувствительности при метастазах в кости. Подобные различия могут объясняться как спецификой выборки, так и различиями в используемых методологиях секвенирования и статистического анализа.

Схожесть наших результатов с исследованиями Zhang et al. [7], где PTPRJ рассматривался как ген-супрессор

опухолей, подтверждает, что тирозинфосфатазы могут играть важную роль в радиочувствительности опухолей. В то же время отличие от данных Waqar et al. [10], которые не нашли значимости для варианта RLBP1 при болезни Альцгеймера, подчёркивает контекст-зависимость генетических ассоциаций. Таким образом, наши результаты указывают на то, что одни и те же варианты могут иметь различное клиническое значение в зависимости от нозологии и терапевтической ситуации.

Практическая значимость исследования заключается в том, что выявленные маркеры могут использоваться для стратификации пациентов на группы риска и прогнозирования ответа на паллиативное облучение. Это открывает перспективу внедрения персонализированного подхода, при котором выбор режима радиотерапии будет зависеть не только от клинических характеристик, но и от генетического профиля пациента. С учётом ограниченного числа включённых больных рекомендуется проведение многоцентровых исследований с расширенными когортами для подтверждения полученных данных.

Заключение

Проведённое исследование показало, что генетические варианты могут оказывать существенное влияние на эффективность паллиативной радиотерапии у пациентов с костными метастазами. Выявленные маркеры, включая SNV в генах TNFRSF11B, XRCC2 и CDH11, обладают потенциалом для прогнозирования ответа на лечение. Сравнение с литературными данными подтверждает важность интеграции молекулярно-генетических факторов в персонализированный подход. Полученные результаты подчеркивают необходимость дальнейших многоцентровых исследований для расширения доказательной базы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Большакова С.А., Бычков Ю.М. Биомаркеры при метастазах в кости рака молочной железы: современные направления разработки и поиска с целью индивидуализации подходов в лечении / С.А. Большакова, Ю.М. Бычков // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. — 2021. — Т. 21. — № 4. — С. 1–27.
2. Бычкова Н.М., Хмелевский Е.В. Современные подходы к лучевой терапии метастатических поражений скелета / Н.М. Бычкова, Е.В. Хмелевский // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. — 2019. — Т. 8. — № 4. — С. 295–302.
3. Герасимов В.А., Плавник Р.Н., Дадченко П.В. Алгоритм послеоперационной лучевой терапии с предписанной дозой 3 Гр при глиомах высокой степени злокачественности / В.А. Герасимов, Р.Н. Плавник, П.В. Дадченко // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. — 2018. — Т. 7. — № 3. — С. 24–31. — DOI: 10.17116/onkolog20187324.
4. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Кононенко И.Б. Различия во взаимодействии с костным микроокружением между солидными опухолями и множественной миеломой: патогенетические аспекты. Возможности и эффективность остеомодифицирующих агентов при множественной миеломе / А.В. Снеговой, В.Б. Ларионова, И.Б. Кононенко // Онкогематология. — 2021. — Т. 16. — № 1. — С. 64–72.
5. Кобылецкая Т.М., Чугуев А.С., Герасимов В.А., Каприн А.Д., Дадченко П.В. Ранняя химиотерапия между хирургическим вмешательством и лучевой терапией при глиомах 4-й степени злокачественности / Т.М. Кобылецкая, А.С. Чугуев, В.А. Герасимов, А.Д. Каприн, П.В. Дадченко // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. — 2024. — Т. 13. — № 5. — С. 12–17.
6. Notarangelo L.D., Kim M.S., Walter J.E., et al. Human RAG mutations: biochemistry and clinical implications / L.D. Notarangelo, M.S. Kim, J.E. Walter, et al. // Nature Reviews Immunology. — 2016. — Vol. 16. — P. 234–246.

7. Zhang X.F., Tu R., Li K., et al. Tumor Suppressor PTPRJ Is a Target of miR-155 in Colorectal Cancer / X.F. Zhang, R. Tu, K. Li, et al. // *Journal of Cellular Biochemistry*. — 2017. — Vol. 118. — P. 3391–3400.
8. Herraiz C., Garcia-Borron J.C., Jiménez-Cervantes C., et al. MC1R signaling: intracellular partners and pathophysiological implications / C. Herraiz, J.C. Garcia-Borron, C. Jiménez-Cervantes, et al. // *Biochimica et Biophysica Acta*. — 2017. — Vol. 1863. — P. 2448–2461.
9. Furfari A., Wan B.A., Ding K., et al. Genetic biomarkers associated with response to palliative radiotherapy in patients with painful bone metastases / A. Furfari, B.A. Wan, K. Ding, et al. // *Annals of Palliative Medicine*. — 2017. — Vol. 6. — Suppl. 2. — P. S233–S239. — DOI: 10.21037/apm.2017.09.03.
10. Waqar M., Roncaroli F., Lehrer E.J., et al. Rapid early progression (REP) of glioblastoma is an independent negative prognostic factor: results from a systematic review and meta-analysis / M. Waqar, F. Roncaroli, E.J. Lehrer, et al. // *Neuro-Oncology Advances*. — 2022. — Vol. 4. — № 1. — Article: vda075. — DOI: 10.1093/noajnl/vda075.
11. Malmström A., Poulsen H.S., Grønberg B.H., et al. Postoperative neoadjuvant temozolomide before radiotherapy versus standard radiotherapy in patients 60 years or younger with anaplastic astrocytoma or glioblastoma: a randomized trial / A. Malmström, H.S. Poulsen, B.H. Grønberg, et al. // *Acta Oncologica*. — 2017. — Vol. 56. — № 12. — P. 1776–1785. — DOI: 10.1080/0284186X.2017.1332780.
12. Shenouda G., Souhami L., Petrecca K., et al. A phase 2 trial of neoadjuvant temozolomide followed by hypofractionated accelerated radiation therapy with concurrent and adjuvant temozolomide for patients with glioblastoma / G. Shenouda, L. Souhami, K. Petrecca, et al. // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. — 2017. — Vol. 97. — № 3. — P. 487–494. — DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.11.006.

© Данков Максим Валерьевич (dankovmaksim5@gmail.com); Проволукин Владимир Евгеньевич (provolukin.vova@mail.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»