

Цитокиногенетическая терапия в составе противоопухолевого лечения рака поджелудочной железы

Илюшин А. Л., Бен Аммар А. М., Заркуа В. Т.

Илюшин Андрей Леонидович — врач-онколог ООО «ОНКОКЕЙР КЛИНИК 308», к.м.н. ORCID: 0009-0000-5065-4342. SPIN-код: 8808-6761. Адрес: Россия, 125047 Москва, ул. Фадеева, д. 4А. Тел. 8-495-275-38-25. E-mail: onkolog_77@mail.ru

Бен Аммар Амир Мохамед — врач-онколог ООО «ОНКОКЕЙР КЛИНИК 308». ORCID: 0000-0001-9239-2539. SPIN-код: 4553-4484. Researcher ID (WOS): NFS — 7043-2025. Адрес: Россия, 125047 Москва, ул. Фадеева, д. 4А. Тел. 8-495-275-38-25. E-mail: amirbenammar94095@gmail.com

Заркуа Владимир Тамазиевич — врач-онколог ООО «ОНКОКЕЙР КЛИНИК 308». ORCID: 0000-0001-9239-2539. SPIN-код: 9383-8150. Researcher ID (WOS): NFS — 4512-2025. Адрес: Россия, 125047 Москва, ул. Фадеева, д. 4А. Тел. 8-495-275-38-25. E-mail: miro.zarkua@gmail.com

Аннотация

Лечение местнораспространенного и метастатического рака поджелудочной железы (РПЖ) остается одной из наиболее сложных проблем клинической онкологии. Современные химиопрепараты не обеспечивают длительную выживаемость пациентов. Применение иммуноонкологических средств также оказывается недостаточно эффективным при лечении данной патологии. Среди возможных опций иммунотерапии привлекают внимание препараты цитокиногенетической терапии (ЦГТ), хорошо зарекомендовавшие себя в лечении ряда солидных опухолей в комбинации с цитостатиками.

Цель: изучить возможность применения цитокиногенетической терапии в лечении местнораспространенного и метастатического рака поджелудочной железы.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 30 больных в возрасте 58–83 лет (медиана $64 \pm 1,2$ года) с местнораспространенным и метастатическим РПЖ с гистологически подтвержденным диагнозом. Обследование пациентов включало оценку статуса Карновского, определение в крови уровня фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) методом иммуноферментного анализа, компьютерную томографию грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием. Для лечения пациентов использовались препараты цитокиногенетической терапии — интерферон гамма человеческий рекомбинантный и фактор некроза опухоли-тимозин- $\alpha 1$ рекомбинантный по схеме, разработанной в клинике. У 27 пациентов лечение проводилось в сочетании с курсами полихимиотерапии, в 3 случаях была использована только цитокиногенетическая терапия в связи с сопутствующей патологией и большой распространенностью опухолевого процесса. Полученный цифровой материал был обработан с помощью пакета программ Statistica 12.0.

Результаты. По данным компьютерной томографии с использованием критериев RECIST 1.1 у 14 больных зарегистрирован частичный ответ, у 16 — стабилизация заболевания. Случаев прогрессирования опухолевого процесса на фоне совместного применения ЦГТ и цитостатической терапии при соблюдении схемы лечения не зарегистрировано. Средняя продолжительность жизни пациентов от момента выявления заболевания составила в группе местнораспространенного РПЖ 15+, у больных метастатическим РПЖ — 19+ месяцев. Проведение ЦГТ улучшало качество жизни пациентов и не сопровождалось выраженной токсичностью, а также не повышало частоту развития нежелательных явлений химиотерапии. По мере проведения курсов лечения имело место повышение значений индекса Карновского и уровня ФНО- α . В качестве

Abstract

Treatment of locally advanced and metastatic pancreatic cancer remains one of the most challenging issues in clinical oncology. Modern chemotherapy drugs do not ensure long-term survival of patients. The use of immuno-oncological drugs is also not effective enough in the treatment of this pathology. Among the possible immunotherapy options, cytokinogenetic therapy (CGT) drugs are of interest, having proven themselves well in the treatment of a number of solid tumors in combination with cytostatics.

Objective: to study the possibility of cytokinogenetic therapy using in the treatment of locally advanced and metastatic pancreatic cancer.

Materials and methods. The study included 30 patients aged 58–83 years (median $64 \pm 1,2$ years) with locally advanced and metastatic PC with a histologically confirmed diagnosis. The examination of patients included an assessment of the Karnofsky status, determination of the level of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in the blood using the enzyme immunoassay method, computed tomography of the chest, abdomen and pelvis with intravenous contrast. Cytokinogenetic therapy drugs were used to treat patients — human recombinant interferon gamma and recombinant tumor necrosis factor-thymosin- $\alpha 1$ according to the scheme developed in the clinic. In 27 patients, treatment was carried out in combination with courses of polychemotherapy, in 3 cases only cytokinogenetic therapy was used due to concomitant pathology and high prevalence of the tumor process. The obtained digital material was processed using the Statistica 12.0 software package.

Results. According to computed tomography data using RECIST 1.1 criteria, a partial response was registered in 14 patients, and stabilization of the disease was registered in 16 patients. There were no cases of tumor progression against the background of combined use of CGT and cytostatic therapy if the treatment regimen was followed. The average survival time of patients from the moment of disease detection was 15 +, in the group of locally advanced cancer, and 19 + months in patients with metastatic cancer. Carrying out CGT improved the quality of life of patients and was not accompanied by severe toxicity, and did not increase the incidence of adverse events during chemotherapy. As the treatment courses were carried out, there was an increase in the Karnofsky status and an increase in the level of TNF α . A clinical observation of a patient suffering from metastatic pancreatic cancer with multiple foci in the liver is given as an example of successful use of CGT in combination with cytostatic therapy.

Conclusions. The combined use of interferon gamma, recombinant tumor necrosis factor-thymosin- $\alpha 1$ recombinant and cytostatic

примера успешного применения ЦГТ в сочетании с цитостатической терапией приведено клиническое наблюдение пациентки, страдающей метастатическим РПЖ с множественными очагами в печени.

Выводы. Сочетанное использование интерферона гамма, фактора некроза опухолей-тимозин- α 1 рекомбинантного и цитостатических препаратов можно рассматривать в качестве эффективной опции лечения у больных местнораспространенным и метастатическим РПЖ.

Ключевые слова: метастатический и местнораспространенный рак поджелудочной железы, интерферон гамма, фактор некроза опухолей-тимозин- α 1 рекомбинантный, цитокиногенетическая терапия.

Введение

Лечение рака поджелудочной железы (РПЖ) является одной из наиболее сложных проблем клинической онкологии. В РФ до 58,2% случаев заболевания выявляется в IV стадии, а летальность больных в течение года с момента установления диагноза составляет до 65,1%, что значительно выше, чем при других злокачественных новообразованиях [1]. Пятилетняя выживаемость не превышает 6%. Рост количества заболевших и умерших за последние 30 лет связан, в том числе, со старением населения. Средний возраст заболевших на момент диагностирования РПЖ — 71 год, лица до 60 лет составляют только 20% больных [2]. Чаше болеют мужчины. Ранняя диагностика РПЖ затруднена из-за высокой агрессивности этих опухолей и отсутствия скрининговых методов. В лучевой диагностике РПЖ ведущая роль принадлежит многофазной спиральной компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) с динамическим контрастным усилением [3].

Возможность выполнения радикального оперативного вмешательства остается уделом небольшого количества пациентов, значительно чаще выполняются паллиативные операции, направленные на устранение осложнений, вызванных РПЖ. Основным методом терапии при местнораспространенном и метастатическом РПЖ является использование полихимиотерапии (ПХТ), а в последние годы — таргетных и иммуноонкологических препаратов (ICI). По данным НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина [4], медиана общей выживаемости (ОВ) от момента начала первой линии терапии составляет 7,1 месяца. Использование триплета FOLFIRINOX обеспечивает увеличение ОВ до 11, а схема наб-паклитаксел + гемцитабин (режим GnP) и режим оксалиплатин + гемцитабин — до 8,5 месяца, причем у большинства больных через 5,5–6,4 месяца после начала терапии первой линии наблюдается прогрессия заболевания [5].

Применение ICI оказывается эффективным у больных с дефицитом системы репарации неспаренных оснований (dMMR) или высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H). У пациентов, ответивших на лечение, продолжительность ответа достигает 13,4 месяца [6], но доля больных РПЖ с высоким уровнем MSI не превышает 1% [7]. Тем не менее продолжается активное изучение различных вариантов иммунотерапии при дан-

drugs can be considered as an effective treatment option in patients with locally advanced and metastatic prostate cancer.

Key words: metastatic and locally advanced pancreatic cancer, interferon gamma, tumor necrosis factor- thymosin- α 1 recombinant, cytokine gene therapy.

ном заболевании. Среди возможных опций привлекает внимание включение в схемы лекарственного лечения больных местнораспространенным и метастатическим РПЖ препаратов цитокиногенетической терапии, хорошо зарекомендовавших себя при ряде других солидных опухолей [8, 9].

Цель исследования: изучить возможность применения цитокиногенетической терапии в лечении местнораспространенного и метастатического рака поджелудочной железы.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 30 больных в возрасте 58–83 лет (медиана $64 \pm 1,2$ года) с гистологически подтвержденным диагнозом РПЖ, во всех случаях имела место аденокарцинома, преимущественно умеренной степени дифференцировки. Среди пациентов преобладали женщины (18 человек). У 10 пациентов был выявлен местнораспространенный процесс — МРРПЖ (T3–4N0), в остальных наблюдениях — диссеминированное новообразование с поражением легких, печени, внутригрудных и/или поддиафрагмальных лимфатических узлов (МТРПЖ). Опухоли были локализованы преимущественно в головке поджелудочной железы — у 19 человек, реже — в теле с распространением на хвост железы, у 8 больных, еще реже затрагивали только хвост (3 наблюдения). У 15 пациентов в анамнезе имел место метакронный рак (простаты, щитовидной железы, ободочной кишки, желудка), ранее прооперированный.

На момент обращения в клинику 3 пациента (в связи с возрастом, сопутствующей патологией и большой распространенностью опухолевого процесса) получали симптоматическое лечение. У 10 больных были выполнены паллиативные операции в связи с наличием осложнений опухолевого процесса (в основном в связи со сдавлением желчных протоков) и последующим назначением лекарственной терапии, 16 человек получали только курсы полихимиотерапии — ПХТ (схемы FOLFIRINOX, GEMOX, GnP) или монотерапию капецитабином (3 случая). Одному пациенту было выполнено радикальное удаление опухоли поджелудочной железы и назначена адьювантная цитостатическая терапия.

Обследование пациентов включало оценку индекса Карновского, определение в крови уровня фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) методом иммуноферментного анализа. Для обследования больных при-

менялся метод компьютерной томографии грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастом, исследования выполнялись в динамике 1 раз в 3–4 месяца, полученные результаты оценивались в соответствии с критериями RECIST 1.1.

ЦГТ включала интерферон гамма человеческий рекомбинантный (IFN- γ) в сочетании с фактором некроза опухолей-тимозин- α 1 рекомбинантным (рФНО- α 1) по схеме, разработанной в клинике. Препараты назначались решением междисциплинарного консилиума. Количество проведенных курсов лечения у 11 больных на момент написания статьи составило более 3, в 10 наблюдениях — более 6, в остальных случаях — более 10.

Полученный цифровой материал был обработан с помощью пакета программ Statistica 12.0. Для проверки гипотезы о соответствии полученных выборок нормальному распределению применяли критерий Шапиро — Уилка. Определяли среднее арифметическое M и ошибку среднего квадратического отклонения m , для оценки существенности различий двух выборок использовали критерий Стьюдента. При проведении множественных сравнений учитывалась поправка Бонферрони. При исследованиях, отличающихся от нормального, анализ полученных данных осуществлялся с применением непараметрических критериев. Для установления связи между двумя признаками определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты. У больных МРРПЖ индекс Карновского до начала ЦГТ составлял $80,5 \pm 2,3\%$, у пациентов с МТРПЖ — $68,6 \pm 2,6\%$. Все больные предъявляли жалобы на слабость, снижение аппетита, наличие выраженного болевого синдрома. Курсы лекарственной терапии у 26 человек сопровождались развитием анемии, лейко- и тромбоцитопении. В одном наблюдении у пациентки с МРРПЖ на фоне ПХТ развился гиповолемический шок. Уровень ФНО- α до начала ЦГТ составил $1,1 \pm 0,02$ пг/мл и $1,0 \pm 0,01$ пг/мл соответственно. Оценка данных КТ-исследования с использованием критериев RECIST 1.1 свидетельствовала о том, что на фоне проводившегося противоопухолевого лечения у 17 больных наблюдался продолженный рост опухоли или появление отдаленных метастазов, что потребовало изменить схему лечения. В остальных случаях имела место стабилизация очага в поджелудочной железе и метастатических очагов.

Проведение ЦГТ улучшало качество жизни пациентов и не сопровождалось выраженной токсичностью. Только в 4 случаях наблюдалось покраснение кожи в месте инъекции и гриппоподобный синдром в первые дни введения рФНО- α 1. Положительные изменения самочувствия пациенты обеих групп отмечали уже после 1-го курса ЦГТ, после окончания 3-го курса 26 человек сообщили, что значительно легче могут выполнять привычную работу по дому. После 6-го курса 20 больных отметили появление возможности самостоятельно добираться до больницы, посещать родственников, более длительно находиться за пределами дома (на улице, в парке). К 10-му

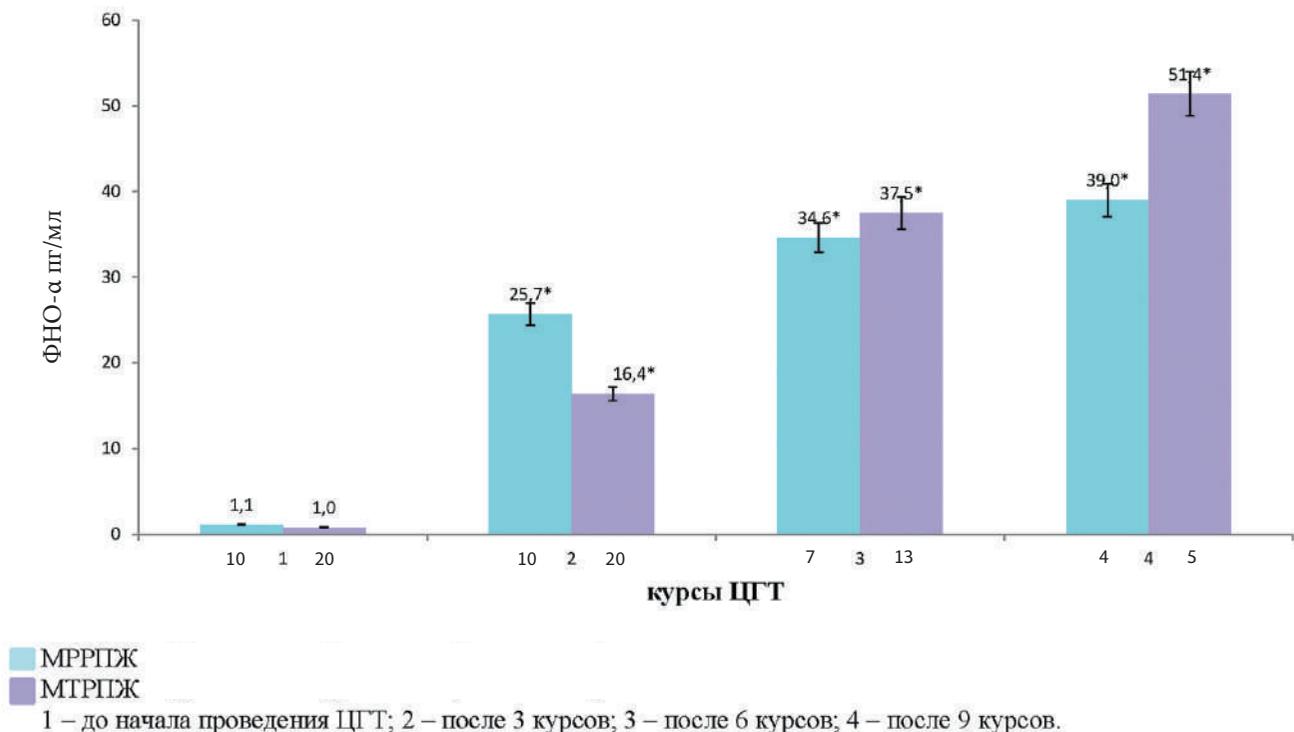


Рис. 1. Изменение уровня фактора некроза опухоли альфа в процессе проведения противоопухолевой терапии

Примечание: ЦГТ – цитокиногенетическая терапия, МРРПЖ – местнораспространенный рак поджелудочной железы, МТРПЖ – метастатический рак поджелудочной железы, ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа.

*Различия статистически значимы по сравнению с показателем до начала лечения в каждой группе ($p < 0,05$).

курсу лечения пациенты сообщали, что они ощущают себя значительно лучше, чем лица, проходящие вместе с ними противоопухолевую терапию в онкодиспансере, легче переносят назначенное лечение, быстрее восстанавливаются и не теряют работоспособность после курсов ПХТ. Эти больные отмечали более редкое развитие лейко- и нейтропений, их меньше беспокоили воспалительные и инфекционные осложнения. Повышения токсичности химиотерапии на фоне использования ЦГТ не наблюдалось. Индекс Карновского в группе МРРПЖ к 6-му курсу ЦГТ возрастал до $95,6 \pm 2,7\%$ ($p < 0,05$), несмотря на проводившуюся ПХТ, в группе МТРПЖ — до $86,2 \pm 1,9\%$ ($p < 0,05$).

Одновременно в обеих группах имело место повышение уровня ФНО- α . Изменения этого показателя в процессе проведения ЦГТ представлены на рис. 1. Отмечено наличие умеренной прямой корреляционной связи между статусом Карновского и количеством ФНО- α ($r = 0,5$; $p < 0,001$).

Анализ результатов КТ-исследования с использованием критериев RECIST 1.1 позволил зарегистрировать у 1 пациентки полную регрессию очагов в поджелудочной железе в результате использования ЦГТ и полихимиотерапии, но в связи с сохранением таргетного очага в печени общий ответ расценен как частичный. У 13 больных получен частичный ответ имеющихся очагов поражения на фоне сочетанного лечения и у 16 — стабилизация заболевания. Случаев прогрессирования на фоне совместного применения ЦГТ и цитостатической терапии при соблюдении схемы лечения в настоящее время не зарегистрировано. Стабилизации опухолевого процесса во всех случаях удавалось достичь уже после проведения 3 курсов ЦГТ, в том числе и у пациентов, получавших только симптоматическое лечение. Частичный ответ у 9 человек был зарегистрирован после проведения 6–9 курсов лечения, в других случаях — в более поздние сроки. Имело место уменьшение размеров опухоли по сумме наибольших/наименьших диаметров (СНД) на 35–85% от исходного. Подобного эффекта удавалось добиться у 6 больных МРРПЖ и 8 пациентов с МТРПЖ. Лечение остальных пациентов продолжается. У пациентки, достигшей полной регрессии образований в поджелудочной железе и большей части метастатических очагов поражения в печени, проведено 19 курсов ЦГТ на фоне противоопухолевой лекарственной терапии.

Средняя продолжительность жизни пациентов от момента выявления заболевания составила в группе МРРПЖ 15+, у больных МТРПЖ — 19+ месяцев, от момента начала ЦГТ — 8+ и 9+ месяцев соответственно. Хотя небольшой срок наблюдения не позволяет сделать однозначных выводов, тем не менее однолетние результаты выживаемости пациентов представляются нам весьма обнадеживающими для проведения дальнейших исследований.

В качестве клинического примера успешного применения ЦГТ приводим следующее наблюдение.

Пациентка К., 72 лет, обратилась в клинику в ноябре 2022 г. с диагнозом «рак головки поджелудочной железы,

T3NXM1, множественные очаги в печени», состояние после 2 курсов полихимиотерапии. Сопутствующая патология: хронический панкреатит, желчнокаменная болезнь, состояние после холецистэктомии (1995), гипертоническая болезнь II стадии, ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, хроническая сердечная недостаточность, NYHA 2.

Считает себя больной с сентября 2022 года, когда впервые появились боли в левом подреберье. При обследовании по месту жительства по данным КТ-исследования с контрастом от 29.09.22 выявлено образование поджелудочной железы 21×18 мм, множественные нетаргетные очаги в паренхиме печени, диаметр таргетного очага в S5 19×11 мм. Пациентке выполнена биопсия образования железы, гистологически от 03.10.22 — протоковая аденокарцинома, 11.10.22 проведено тестирование на наличие мутаций BRCA1,2. Результат исследования отрицательный. Решением консилиума в стационаре по месту жительства назначены курсы ПХТ по схеме гемцитабин + наб-паклитаксел. После проведения 2-го курса терапии пациентка отметила ухудшение самочувствия, появились симптомы острого стоматита, выраженной интоксикации, что потребовало отложить дальнейшее лечение. 18.11.22 выполнено контрольное КТ-исследование с контрастом. В области головки поджелудочной железы определяется объемное образование округлой формы размером $18,7 \times 21,3$ мм, с признаками накопления контрастного препарата, вблизи отмечается аналогичное более мелкое образование $7 \times 10,7$ мм. Проток поджелудочной железы неравномерно расширен, на уровне образования проток железы обрывается. Парапанкреатическая жировая клетчатка не уплотнена. Паренхима печени неоднородной эхоструктуры, с неровными нечеткими контурами, наиболее крупные очаги в S5 $17 \times 15,4$ мм и S8 $15 \times 15,5$ мм. Заключение: КТ-картина объемного образования и очагового изменения головки поджелудочной железы (рис. 2), множественное метастатическое поражение печени, отрицательная динамика по сравнению с КТ-исследованием от 29.09.22 за счет появления нового очага в поджелудочной железе и роста очагов в печени.

Поскольку планировалось продолжить ПХТ, пациентка обратилась в клинику, чтобы уменьшить токсичность проводимого лечения и повысить его эффективность.

При обследовании пациентка предъявляла жалобы на сильную слабость, затруднения при передвижении вне пределов квартиры, отсутствие аппетита, умеренные боли в эпигастральной области слева, постоянную тошноту, потерю веса, затруднения в самообслуживании.

Индекс Карновского 60%, ФНО- α менее 1 пг/мл. Состояние средней степени тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, повышенной сухости. Периферических отеков не определяется. Аускультативно дыхание везикулярное, прослушивается над всей поверхностью легких. Хрипы, крепитация, шум плевры отсутствуют. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Язык суховат, обложен белым налетом. Живот

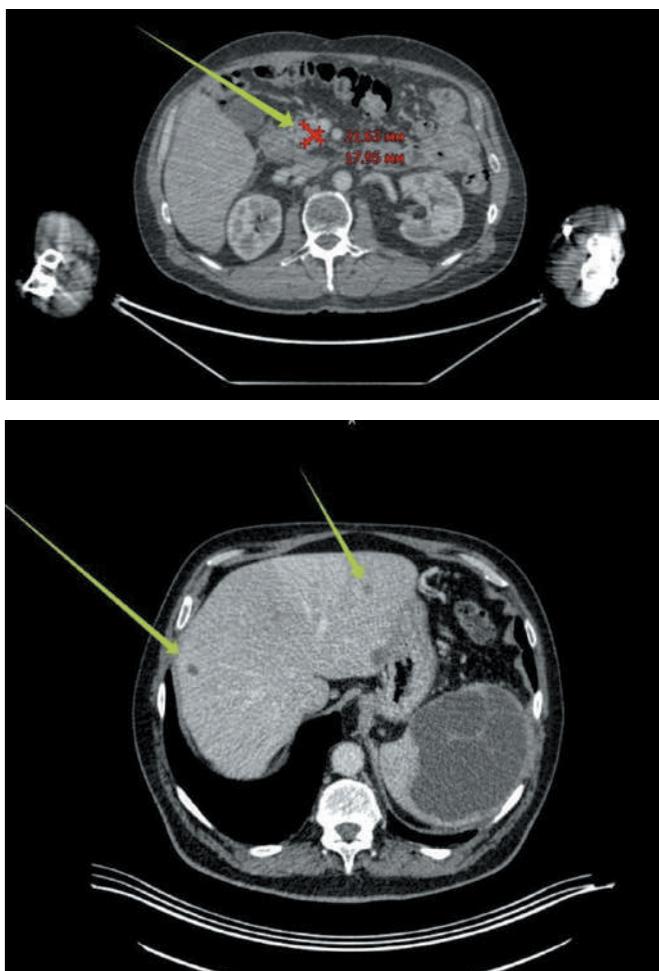


Рис. 2. Компьютерная томография от 18.11.2022. КТ-картина объемного образования и очагового изменения головки поджелудочной железы. Множественные очаги в печени

не вздут, симметричен, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, болезненный в эпигастриальной области, перистальтика кишечника выслушивается. Печень увеличена +1,5 см по среднеключичной линии из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Мочеиспускание без особенностей. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. В молочных железах явления жировой инволюции. Локальный статус: в эпигастриальной области определяется плотное не смещаемое образование около 3 см в диаметре, болезненное при пальпации. Периферические лимфоузлы не увеличены.

Решением междисциплинарного консилиума клиники от 08.12.22 пациентке были назначены препараты ЦГТ: интерферон гамма человеческий рекомбинантный (IFN- γ) в сочетании с препаратом фактора некроза опухолей-тимозин- α 1 рекомбинантного (рФНО- α 1) под контролем уровня ФНО- α и лучевых методов диагностики. Схема лечения: IFN- γ человеческий рекомбинантный — в дозе 500000 МЕ через день подкожно, 10 введений, рФНО- α 1 — в дозе 100000 ЕД подкожно через день, 10 введений. Интервалы между курсами лечения составляли 10 дней. Препараты были назначены вне инструкции к применению в соответ-

ствии с Распоряжением Правительства РФ № 1180-р от 16.05.2022 «Перечень заболеваний, при которых допускается применение лекарственного препарата вне инструкции по его применению, в том числе у детей», а также приказом Минздравсоцразвития России № 494 от 09.08.2005 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» и на основании ранее полученных данных [10, 11].

Пациентка начала с 10.12.2022 получать препараты ЦГТ, а в начале января 2023 г. смогла продолжить курсы полихимиотерапии. К июню 2025 г. в общей сложности проведено 19 курсов ЦГТ, в настоящее время она находится на поддерживающем лечении. Пациентка отметила, что использование цитокиногенетических препаратов оказало положительное влияние на ее самочувствие: постепенно нормализовались сон и аппетит, уменьшились слабость и боли в эпигастрии, она стала более активной, смогла самостоятельно себя обслуживать, готовить пищу, выполнять другую посильную работу по дому. Пациентка значительно легче переносила курсы ПХТ, выраженных побочных токсических явлений, подобных тем, которые были зарегистрированы в начале применения цитостатиков, не наблюдалось. В настоящее время она ведет достаточно активный образ жизни, посещает программы Московского долголетия, ходит в театр, может выполнить некоторые не тяжелые работы на приусадебном участке.

При очередном обследовании (17.05.2025) состояние пациентки удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, обычной влажности. Периферических отеков не определяется. Аускультативно дыхание везикулярное, прослушивается над всей поверхностью легких. Хрипы, крепитация, шум плевры отсутствуют. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Язык влажный, чистый. Живот не вздут, симметричен, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах, перистальтика выслушивается. Печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание без особенностей. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. В молочных железах явления жировой инволюции. Локальный статус: ранее выявленное образование в эпигастриальной области не определяется. Периферические лимфатические узлы не увеличены.

Динамика показателей статуса Карновского, уровня ФНО- α и данных СНД по результатам КТ-исследования представлена в таблице 1.

По данным КТ-исследования от 04.12.2024 достоверных КТ-признаков объемного образования в проекции головки поджелудочной железы не выявлено, дополнительный очаг также не определяется. Сохраняется единичное вторичное поражение печени в S5-сегменте 12,3 × 8 мм.

Повторное КТ-исследование от 17.05.25 подтвердило ранее зарегистрированную полную регрессию новообразований в поджелудочной железе и части

Таблица 1
Изменение показателей, характеризующих состояние пациентки в процессе лечения

Дата осмотра	Индекс Карновского, %	Фактор некроза опухоли альфа, пг/мл	Результаты компьютерной томографии, сумма наибольших/наименьших диаметров, мм	Этап цитокиногенетической терапии
10.12.2022	60	<1	64,5	До начала лечения
24.02.2023	75	2,6	46,2	3-й курс
18.06.2023	80	4,8	20,8	6-й курс
04.12.2024	90	16,1	12,3	15-й курс
17.05.2025	95	1,2	8	19-й курс

очагов в печени. Поджелудочная железа обычного дольчатого строения, с фестончатыми краями. Отека парапанкреатической клетчатки не наблюдается. Ранее определяемое объемное образование головки поджелудочной железы и дополнительный очаг рядом не визуализируются (рис. 3). В печени сохраняется единичное образование в S5-сегменте 8 × 5 мм, очаг в S8-сегменте не определяется, множественные очаговые образования, зарегистрированные ранее, не определяются. Парагастральные, парааортальные, парапанкреатические, брыжеечные лимфоузлы, а также лимфоузлы в воротах печени не увеличены. Признаков прогрессирования опухолевого процесса не зарегистрировано. Уменьшение размеров опухоли на 87,6% по сравнению с данными от 18.11.2022.

Продолжительность жизни пациентки с момента диагностики заболевания составляет 32+ месяца, что значительно превышает опубликованные данные по ОВ и безрецидивной выживаемости больных РПЖ IV стадии, получающих стандартные курсы ПХТ. Продолжительность жизни с момента начала ЦГТ — 29+ месяцев.

Обсуждение. Повышение общей и безрецидивной выживаемости, выявленное нами у больных РПЖ, получавших первую линию терапии, по сравнению с данными литературы [4, 5] несомненно связано с включением в схемы лекарственной терапии препаратов ЦГТ — IFN- γ и рФНО- α 1. Хотя пациенты с резектабельным и нерезектабельным РПЖ получают лечебный эффект от использования химиотерапии, эти преимущества незначительны из-за высокой распространенности устойчивости клеток РПЖ к химиотерапевтическим агентам [12]. В проведенных исследованиях показано, что резистентность опухолевых клеток к гемцитабину связана со значительным снижением уровня экспрессии мРНК белка, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью (MRP) и значительным увеличением уровня экспрессии мРНК белка, ассоциированного с раком молочной железы (BCRP) [13, 14].

В этих условиях возрастает значимость препаратов, способных потенцировать действие цитостатиков и успешно преодолевать развитие химиотерапевтической устойчивости. Одним из них может быть IFN- γ — представитель интерферонов II класса,

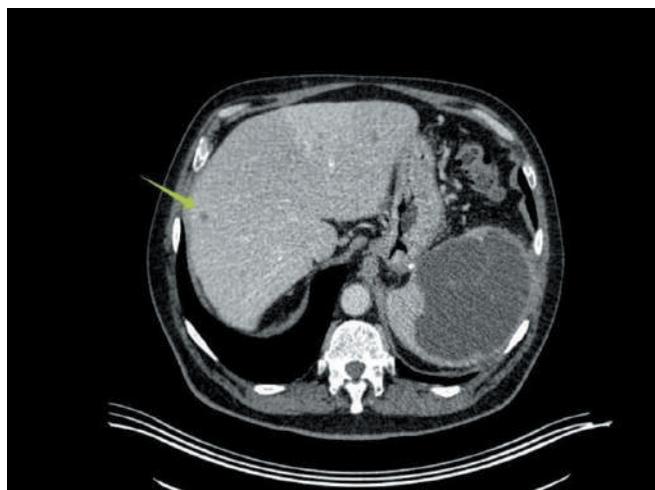
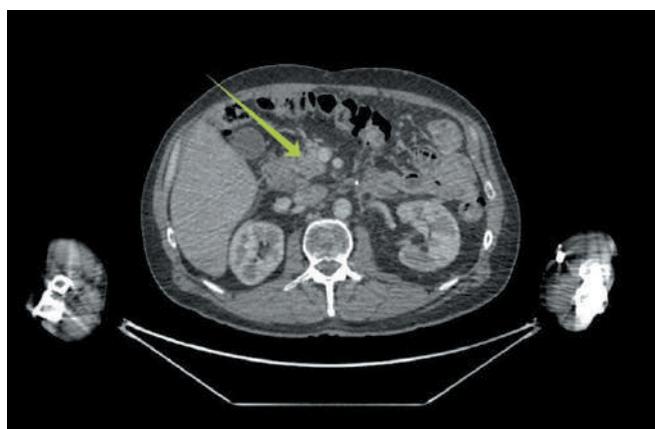


Рис. 3. Компьютерная томография от 17.05.2025. Ранее выявленное объемное образование поджелудочной железы и очаг рядом не определяются. Сохраняется единичный очаг в S5-сегменте печени

проявляющий дозозависимые противоопухолевые и иммуномодулирующие свойства. IFN- γ способен оказывать влияние на опухолевые клетки, устойчивые к гемцитабину, поскольку обладает иным терапевтическим механизмом. В работе [14] клеточную линию PANC-1/GEM с лекарственной резистентностью к гемцитабину, сконструированную из клеток РПЖ человека PANC-1, обрабатывали IFN- γ в специально подобранной дозе — 0,3 мкг/мл. Авторы показали, что IFN- γ значительно снижал миграцию и жизнеспособ-

ность клеток PANC-1/GEM и стимулировал их апоптоз. Лекарственная устойчивость этих опухолевых клеток была частично устранена, а их восприимчивость к химиотерапевтическим агентам повышена, что, вероятно, обусловлено изменением экспрессии генов, связанных с резистентностью, в клетках PANC-1/GEM после воздействия IFN- γ . По данным [14], обработка клеток PANC-1/GEM IFN- γ привела к 1,61-кратному повышению уровней экспрессии мРНК MRP и 2,5-кратному снижению уровней экспрессии мРНК BCRP. Кроме того, IFN- γ способствует усилению экспрессии комплекса MHC I (главного комплекса гистосовместимости I класса) на иммунных и на неиммунных клетках и распознаванию антигенов патогенного происхождения эффекторными Т-клетками [8]. Возможно, противоопухолевая активность IFN- γ в отношении клеток PANC-1/GEM проявляется усилением их антигенности и реализацией его иммуномодулирующего действия. Другие авторы [15] предполагают, что IFN- γ подавляет белок теплового шока 27 (HSP27) в клетках РПЖ и тем самым способствует цитотоксическому эффекту гемцитабина. В более раннем исследовании [16] показано, что IFN- γ способен усиливать цитотоксическое действие 5-фторурацила и гемцитабина, при условии экспрессии рецепторов IFN- γ в опухолевых клетках.

Согласно работе X. Chen et al. (2023), более высокий уровень IFN- γ в опухолевых образцах РПЖ, по-видимому, оказывает защитное действие и связан с лучшей выживаемостью пациентов. Показано, что у этих больных в опухолевом микроокружении имеет место большая распространенность иммунных клеток (включая В-клетки, Т-клетки CD4⁺, Т-клетки CD8⁺ и моноциты/макрофаги), необходимых для регуляции иммунного ответа, чем у лиц с низким уровнем IFN- γ в опухоли. Кроме того, опухоли с высоким содержанием IFN- γ оказались более чувствительны к различным цитостатическим препаратам. Авторами предложена сигнатура IFN- γ , включающая семь генов EREG, ADM, IAPP, KRT17, ANXA1, ALB и C7, которая позволяет прогнозировать выживаемость больных РПЖ [17].

В исследовании M. Zhang et al. (2020) продемонстрировано потенцирующее действие IFN- γ в отношении ICI на мышиную модель РПЖ (мыши C57BL/6) и увеличение медианы выживаемости лабораторных животных, получавших сочетанную терапию, по сравнению с лечением ICI [18]. Ингибирующий эффект IFN- γ на пролиферацию, миграцию и способность к инвазии, а также индукция апоптоза клеток РПЖ могут быть связаны с подавлением экспрессии CXCL8 через сигнальный путь RhoGDI2/Rac1/NF- κ B [19] или по оси MASC1 (белок, играющий ключевую роль в процессах метастазирования) — AS1/MASC1, через сигнальный путь AKT/mTOR [20].

Тимозин-альфа-1 — пептидный гормон, который эндогенно вырабатывается вилочковой железой и усиливает иммунные реакции, опосредованные

Т-клетками [21]. Он также обладает антипролиферативными свойствами, способен снижать токсичность химиотерапии и улучшать качество жизни больных. Окислительный стресс идентифицирован как ключевой агент, участвующий в патогенезе РПЖ, который, по-видимому, способствует агрессивному фенотипу опухоли, усиливая пролиферацию и инвазию клеток посредством регуляции нескольких молекулярных путей [22]. Защитное действие тимозина-альфа-1 против окислительного стресса реализуется за счет повышения активности антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы печени, глутатионпероксидазы, каталазы, снижения выработки малонового диальдегида [21], что может быть дополнительным фактором его эффективного использования в лечении РПЖ. В сочетании с химиотерапией или облучением тимозин-альфа-1 повышает выживаемость пациентов с немелкоклеточным раком легкого [23], оказывает синергетический эффект совместно с ICI при лечении больных метастатической меланомой [24], при назначении с ПХТ по схеме XELOX уменьшает количество рецидивов заболевания у больных колоректальным раком после радикальной операции [25]. Синтетические аналоги тимозина также хорошо зарекомендовали себя в клинической практике. Одним из них является препарат рФНТ- α 1, в котором сохранены биологические свойства тимозина, но отсутствуют токсические эффекты фактора некроза опухоли альфа. В сочетании с IFN- γ и химиотерапией рФНТ- α 1 показал свою эффективность в лечении ряда метастатических солидных опухолей [26]: рака желудка, молочной железы, толстой кишки, яичников, тела и шейки матки. По-видимому, совместное использование IFN- γ , рФНТ- α 1 и цитостатических препаратов можно рассматривать в качестве опции лечения и у больных местнораспространенным и метастатическим РПЖ.

Выводы. Лечение местнораспространенного и метастатического рака поджелудочной железы в настоящее время представляет значительные трудности в связи с поздним диагностированием опухолевых процессов, высокой агрессивностью течения заболевания, недостаточной эффективностью полихимиотерапии. Использование в составе противоопухолевого лечения препаратов цитокиногенетической терапии может быть дополнительной опцией у больных раком поджелудочной железы. Целесообразно продолжать дальнейшие исследования эффективности и безопасности применения препаратов интерферона альфа и фактора некроза опухолей-тимозин- α 1 рекомбинантного в терапии солидных опухолей.

Литература

1. Набока М. В., Отмахова А. В., Богданчикова П. В. и др. Эпидемиология рака поджелудочной железы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023, 211(3): 17–21. DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-211-3–17–21.

2. Jonathan D. M., Rishi S., Juan W. V. et al. Pancreatic cancer. *The Lancet*. 2020, 10242 (395): 2008–2020. DOI: 10.1016/S0140–6736(20)30974–0.
3. Кудрявцева А. В., Багненко С. С., Дзидзава И. И. и др. КТ и МРТ в оценке резектабельных и условно резектабельных опухолей поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2021, 26 (1): 34–47. DOI: 10.16931/1995–5464.20211134–47.
4. Чихарева Я. Е., Федянин М. Ю., Базин И. С. и др. Лекарственное лечение метастатического рака поджелудочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2023, 13 (4): 60–68. DOI: 10.18027 / 2224–5057–2023–13–4–60–68.
5. De Dosso S., Siebenhüner A. R., Winder T. et al. Treatment landscape of metastatic pancreatic cancer. *Cancer Treat Rev*. 2021, 96:102180. DOI: 10.1016/j.ctrv.2021.102180.
6. Marabelle A., Le D. T., Ascierto P. A. et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair–Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J. of Clin. Oncol*. 2020, 38(1). DOI:10.1200/JCO.19.02105.
7. Humphris J. L., Patch A. M., Nones K. et al. Hypermutation In Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*. 2017, 152 (1): 68–74. e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.060.
8. Jorgovanovic D., Song M., Wang L. et al. Roles of IFN- γ in tumor progression and regression: a review. *Biomark Res*. 2020, 8, 49. DOI: 10.1186/S40364–020–00228-X.
9. Costantini C., Bellet M. M., Pariano M. A. et al. Reappraisal of Thymosin Alpha1 in Cancer Therapy. *Sec. Cancer Immunity and Immunotherapy*. 2019, 9. DOI:10.3389/fonc.2019.00873.
10. Илюшин А. Л., Бен Аммар А. М. Случай успешного лечения рака поджелудочной железы. *Российский онкологический журнал*. 2022, 27 (5): 243–250. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco456482>.
11. Стахеева М. Н., Богдашин И. В., Тарабановская Н. А. и др. Клинический случай ингаляционного применения цитокинов у больной раком молочной железы с образованиями в легком неясного генеза. *Иммунология*. 2024; 45 (3): 321–328. DOI: <https://doi.org/10.33029/1816–2134–2024–45–3–321–328>.
12. Principe D. R., Underwood P. W., Korc M. et al. The current treatment paradigm for pancreatic ductal adenocarcinoma and barriers to therapeutic efficacy. *Front. Oncol*. 2021, 11: 688377. DOI: 10.3389/fonc.2021.688377.
13. Washio I., Nakanishi T., Ishiguro N. et al. Impact of breast cancer resistance protein expression on the in vitro efficacy of anticancer drugs in pancreatic cancer cell lines. *Drug Metab Dispos*. 2018, 46: 214–222. DOI: 10.1124/dmd.117.078402.
14. Kong X., Cheng D., Xu X. et al. IFN γ induces apoptosis in gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells. *Mol. Med. Rep*. 2024, 29 (5):76. DOI: 10.3892/mmr.2024.13200.
15. Mori-Iwamoto S., Taba K., Kuramitsu Y. et al. Interferon- γ down-regulates heat shock protein 27 of pancreatic cancer cells and helps in the cytotoxic effect of gemcitabine. *Pancreas*. 2009, 38(2), 224–226. DOI:10.1097/MPA.0b013e3181773970.
16. Saidi R. F., Jacobs M. J. Effects of interferon on pancreatic cancer. *Cancer Res*. 2006, 66 (8_Supplement): 1159.
17. Chen X., Yuan Q., Guan H. et al. Identification and characterization of interferon- γ signaling-based personalized heterogeneity and therapeutic strategies in patients with pancreatic cancer. *Front Oncol*. 2023, 13: 1227606. DOI: 10.3389/fonc.2023.1227606.
18. Zhang M., Huang L., Ding G. et al. Interferon gamma inhibits CXCL8-CXCR2 axis mediated tumor-associated macrophages tumor trafficking and enhances anti-PD1 efficacy in pancreatic cancer. *J. Immunother. Cancer*. 2020, 8(1): e000308. DOI: 10.1136/jitc-2019–000308.
19. Zhang M., Ding G., Zhou L. et al. Interferon Gamma Inhibits CXCL8-Induced Proliferation and Migration of Pancreatic Cancer BxPC-3 Cell Line via a RhoGDI2/Rac1/NF- κ B Signaling Pathway. *J Interferon Cytokine Res*. 2018, 38 (9): 413–422. DOI: 10.1089/jir.2018.0070.
20. Shi X. Y., Zhang X. L., Shi Q. Y. et al. IFN- γ affects pancreatic cancer properties by MACC1-AS1/MACC1 axis via AKT/mTOR signaling pathway. *Clin Transl Oncol*. 2022, 24 (6):1073–1085. DOI: 10.1007/s12094–021–02748-w.
21. Dominari A., Hathaway III D., Pandav K. et al. Thymosin alpha 1: A comprehensive review of the literature. *World J Virol* 2020, 9(5): 67–78. DOI: 10.5501/wjv.v9.i5.67.
22. Martinez-Useros J., Li W., Cabeza-Morales M., Garcia-Foncillas J. Oxidative Stress: A New Target for Pancreatic Cancer Prognosis and Treatment. *J Clin Med*. 2017, 6(3):29. DOI: 10.3390/jcm6030029.
23. Zadaxin (Thymalfasin): Uses, Dosage, Side Effects, Interactions, Warning [Internet]. RxList. 2009. [cited 2020 September 27]. Available from: <https://www.rxlist.com/zadaxin-drug.htm#description>.
24. Danielli R., Cisternino F., Giannarelli D. et al. Long-term follow up of metastatic melanoma patients treated with Thymosin alpha-1: investigating immune checkpoints synergy. *Expert Opin Biol Ther*. 2018, 18 (Suppl. 1):77–83. DOI: 10.1080/14712598.2018.1494717.
25. Sha L., Zhang H., Zhang X. Thymosin α 1 combined with XELOX improves immune function and reduces serum tumor markers in colorectal cancer patients after radical surgery Full text links. *Open Life Sci*. 2024, 19(1):20220793. DOI: 10.1515/biol-2022–0793.
26. Брюзгин В. В., Платинский Л. В. Роль цитокинов в химиотерапии злокачественных опухолей: практика применения цитокиновых препаратов Рефнон® и Ингарон® при распространенных опухолевых процессах с множественными метастазами. *Современная онкология*. 2014, 16 (1): 70–75.

Дополнительно

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования. Рукопись подготовлена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределен следующим образом: концепция статьи — А. Л. Илюшин; сбор и описание материала — А. М. Бен Аммар, В. Т. Заркуа, А. Л. Илюшин; обзор литературы — А. М. Бен Аммар, А. Л. Илюшин; написание текста статьи — А. М. Бен Аммар, В. Т. Заркуа; редактирование — А. Л. Илюшин.

Автор, ответственный за переписку: Бен Аммар Амир Мохамед. Адрес: Россия, 125047 Москва, ул. Фадеева, д. 4а. Тел. 8–495–275–38–25. ORCID: 0000–0001–9239–2539. E-mail: amirbenammar94095@gmail.com