

Молекулярные аспекты прогнозирования рецидивов забрюшинных неорганных липосарком

Е. Н. Колесников¹, Р. А. Максимов¹, С. И. Демидов¹, Н. Н. Тимошкина¹, С. Н. Власов²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оптимизировать прогноз рецидивов забрюшинных неорганных липосарком различной степени дифференцировки путем выявления микроРНК (миРНК) опухолевых клеток с дифференциальной экспрессией в зависимости от течения злокачественного заболевания.

Материалы и методы. Исследование проведено на 96 пациентах: 19 пациентов с липомами и 77 больных с забрюшинными неорганными липосаркомами. Образцы тканей получены в ходе операции. Среди пациентов со злокачественными заболеваниями высокодифференцированная липосаркома (ВДЛС) выявлена у 51 больного, а дедифференцированная (ДДЛС) у 26 пациентов. Уровни экспрессии миРНК в опухолевых клетках определяли с помощью метода ПЦР в режиме реального времени.

Результаты. За период наблюдения рецидивы злокачественного заболевания выявлены у 25 (32,5%) человек: 13 (25,5%) среди больных с ВДЛС и 12 (46,2%) среди пациентов с ДДЛС. При ДДЛС, отличающихся более агрессивным течением, отмечался повышенный уровень экспрессии миРНК-155, -21, -26a-2 и снижение экспрессии миРНК-15a и -34 по сравнению с больными ВДЛС. У пациентов с рецидивами забрюшинных липосарком исходно в опухолевых клетках операционных образцов экспрессия миРНК-15a была ниже на 83% ($p < 0,001$), миРНК-34 – на 79% ($p < 0,001$), а экспрессионная активность миРНК-155 выше в 7,54 раза ($p < 0,001$) и миРНК-26a-2 – в 6,93 раза ($p < 0,001$).

Вывод. Определение экспрессии миРНК-155, -26a-2, -34, -15a в опухолевых клетках при хирургическом лечении пациентов с забрюшинными липосаркомами является эффективным способом оценки риска рецидивов и актуально для определения тактики дальнейшего лечения больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: забрюшинные липосаркомы, прогноз рецидивов, биологические маркеры, микроРНК, дифференцированная экспрессия молекул.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Molecular aspects of predicting recurrence of retroperitoneal extraorgan liposarcomas

E. N. Kolesnikov, R. A. Maksimov, S. I. Demidov, N. N. Timoshkina, S. N. Vlasov

¹ National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

SUMMARY

Purpose of the study. The aim of the work was to optimize the prognosis of recurrences of retroperitoneal extraorgan liposarcomas of various degrees of differentiation by detecting microRNAs (miRNAs) of tumor cells with differential expression depending on the course of the malignant disease.

Materials and methods. The study was conducted on 96 patients: 19 patients with lipomas and 77 patients with retroperitoneal extraorgan liposarcomas. Tissue samples were obtained during the operation. Among patients with malignant diseases, highly differentiated liposarcoma (VDLS) was detected in 51 patients, and dedifferentiated (DDLs) in 26 patients. miRNA expression levels in tumor cells were determined using real-time PCR.

Results. During the follow-up period, relapses of malignant disease were detected in 25 (32,5%) people: 13 (25,5%) among patients with VDLS and 12 (46,2%) among patients with DDLs. In DDLs, characterized by a more aggressive course, there was an increased level of expression of miRNA-155, -21, -26a-2 and a decrease in expression of miRNA-15a and -34 compared with patients with VDLS. In patients with recurrent retroperitoneal liposarcomas, the expression of miRNA-15a was initially 83% lower in tumor cells of surgical samples ($p < 0,001$), miRNA-34 by 79% ($p < 0,001$), and the expression activity of miRNA-155 was 7.54 times higher ($p < 0,001$) and miRNA-26a-2 by 6.93 times ($p < 0,001$).

Conclusion. The determination of the expression of miRNA-155, -26a-2, -34, -15a in tumor cells during surgical treatment of patients with retroperitoneal liposarcomas is an effective way to assess the risk of recurrence and is relevant for determining the tactics of further treatment of patients.

KEYWORDS: retroperitoneal liposarcomas, relapse prognosis, biological markers, microRNAs, differentiated expression of molecules.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflicts of interests.

Саркомы мягких тканей представляют собой гетерогенную группу опухолей, составляющих 1% от всех злокачественных заболеваний среди взрослого населения [1]. Доля забрюшинных неорганных сарком от всех сарком мягких тканей занимает 20% [2]. Как правило, забрюшинные саркомы диагностируются на поздних стадиях ввиду неспецифической клинической симптоматики. Среди забрюшинных сарком, в свою очередь, липосаркомы представляют собой один из наиболее распространенных

гистологических подтипов, отличающихся высоким риском местных и отдаленных рецидивов [3]. Морфологически среди липосарком выделяют высокодифференцированные, дедифференцированные, миксоидные и плеоморфные. Высокодифференцированная и дедифференцированная липосаркомы являются наиболее распространенными гистологическими подтипами. Дедифференцированная липосаркома отличается более быстрым ростом и выраженной возможностью отдаленного метастазирования [4].

При лечении липосарком независимо от гистологического типа основным вмешательством является полная хирургическая резекция опухоли. Лучевая терапия и традиционная цитотоксическая химиотерапия имеют ограниченный эффект в борьбе с распространением опухоли, их применение остается спорным и зависит от величины риска рецидива [5]. Степень дифференцировки раковых клеток, локализация опухоли, ее размер и гистологический тип являются общепризнанными прогностическими факторами при забрюшинных липосарcomaх [6]. Однако при одинаковых характеристиках указанных предикторов развитие рецидивов и летального исхода у пациентов с забрюшинными липосарcomaми отличается непредсказуемостью [5]. Данное обстоятельство указывает на неполный охват предикторов при формировании прогноза течения заболевания. Практически отсутствует учет молекулярно-генетических особенностей опухолевых клеток. Так, для высокодифференцированных/дифференцированных липосарком доказанным является лишь амплификация генов участка хромосомы 12q13-1, что сопровождается сверхэкспрессией генов MDM2, HMGA2 и CDK4 [6]. Единственными микроРНК, которые, как было доказано на сегодняшний день, имеют прогностическую ценность при липосарcomaх, являются miR-26a-2 и miR-135-b [7]. Идентификация новых прогностических биомаркеров с высокой прогностической ценностью в отношении прогрессирования заболевания необходима и может помочь разделить пациентов на тех, кто в силу высокого риска рецидивов нуждается в неoadъювантном и адъювантном лечении, и тех, кто может следовать лишь мониторингу ситуации при низком риске прогрессивного течения.

В связи с вышеизложенным **целью работы** явилось оптимизировать прогноз рецидивов забрюшинных неорганных липосарком различной степени дифференцировки путем выявления микроРНК опухолевых клеток с дифференциальной экспрессией в зависимости от течения злокачественного заболевания.

Материалы и методы

Исследование проведено на 96 пациентах: 19 пациентов с липомами и 77 больных с забрюшинными неорганными липосарcomaми.

Образцы тканей липом были получены в результате резекции опухолей при выполнении полостных операций в брюшной полости. Из общего числа пациентов с липомами женщин было 10 (52,6%) и мужчин 9 (47,4%). Средний возраст больных с липомами $58,4 \pm 2,5$ года.

Среди пациентов со злокачественными заболеваниями по результатам гистологического заключения операционных образцов высокодифференцированная липосаркома (ВДЛС) выявлена у 51 (66,2%) больного, а дифференцированная (ДДЛС) – у 26 (33,8%) пациентов. Во всех случаях злокачественные опухоли были первичными. У больных с липосарcomaми I стадия была установлена у 16 (20,8%), II – у 28 (36,4%), III – у 30 (39%) и IV – у 3 (3,9%) больных.

Среди пациентов с липосарcomaми число женщин было 46 (59,7%), мужчин 31 (40,3%). Среди женщин

средний возраст составил $48,7 \pm 2,5$ года с колебанием от 18 до 76 лет, а среди мужчин $57,1 \pm 2,8$ года – с размахом от 21 до 81 года.

После верификации диагноза длительность наблюдения за пациентами составила 40 месяцев. Все больные были прооперированы, до операции специфическое противоопухолевое лечение не проводилось. За период наблюдения рецидивы злокачественного заболевания выявлены у 25 (32,5%) человек: 13 (25,5%) среди больных с ВДЛС и 12 (46,2%) среди пациентов с ДДЛС.

РНК выделяли из опухолевых клеток операционных образцов с помощью набора miRNeasy® Mini kit (Qiagen, Германия), комплементарную ДНК (кДНК) получали с использованием набора miScript II RT kit (Qiagen, Германия) в соответствии с инструкциями производителя. Образцы кДНК подвергали количественной ПЦР с использованием набора для ПЦР miScript SYBR Green PCR kit (Qiagen, Германия). Реакции ПЦР проводили в режиме реального времени Step One Plus (Applied Biosystems; Thermo Fisher Scientific, Inc.). При этом использовали специфические коммерческие праймеры для микроРНК: Hs_miR-15a_1, Hs_miR-34_1, Hs_miR-143_1, Hs_miR-145_1, Hs_miR-155_1, Hs_miR-21_1, Hs_miR-26a-2_1, Hs_miR-25-3p_1, Hs_miR-92a-3p_1, Hs_miR-135b_1, Hs_miR-451_1, Hs_miR-619-5p_1, Hs_miR-1246_1, Hs_miR-4454_1, Hs_miR-4532_1, Hs_miR-6126_1 фирмы Qiagen (Германия). Уровни экспрессии изучаемых микроРНК были нормализованы относительно экспрессионной активности микроРНК-103. Молекула микроРНК-103 была использована как референсная ввиду доказанной стабильности ее экспрессии в липоцитах с низкой вариабельностью и отсутствием различий параметра в липоцитах нормальной жировой ткани, клетках липом и липосарком [8, 9]. При этом относительную экспрессию микроРНК мишени по отношению к референсной молекуле рассчитывали в условных единицах RQ по методу $RQ = 2^{-\Delta\Delta Ct}$.

Уровни экспрессии каждой микроРНК в опухолевых клетках липосарком сравнивали с уровнем в клетках липом для расчета относительного показателя $dCt_{лс}/dCt_{лм}$, отражающего кратность изменения. Затем аналогично рассчитывали относительный параметр экспрессии в клетках дифференцированных липосарком по отношению к высокодифференцированным липосарcomaм забрюшинного пространства ($dCt_{ддлс}/dCt_{вдлс}$).

В течение 40 месяцев после операции фиксировали рецидивы заболевания и формировали две группы пациентов в зависимости от течения болезни. Результаты экспрессии микроРНК в опухолевых клетках операционных образцов ретроспективно сравнивали в группах больных с наличием и отсутствием рецидивов.

Статистический анализ результатов проводили с помощью компьютерной программы Statistica (StstSoft, США).

Результаты и обсуждение

Блоки операционных образцов тканей, зафиксированных в формалине и залитых в парафин, представляют собой бесценный ресурс для идентификации новых биомаркеров рака. Особенно этот вопрос актуален для злокачественных

Таблица 1
Экспрессия миРНК в образцах липом и забрюшинных липосарком. Нормализация относительно референсной miR-103

миРНК-	Липомы, Ме [25–75]	Липосаркомы, Ме [25–75]	dCt _{лс} /dCt _{лм}	p
-15a	0,93 [0,87–0,99]	0,42 [0,37–0,49]	0,45	0,0003
-34	1,15 [1,06–1,21]	0,39 [0,33–0,46]	0,34	<0,001
-143	0,99 [0,92–1,14]	0,68 [0,45–0,84]	0,69	0,048
-145	1,03 [0,95–1,08]	0,73 [0,56–0,97]	0,71	0,072
-155	1,12 [1,07–1,19]	4,14 [3,02–5,12]	3,70	<0,001
-21	1,08 [1,01–1,15]	2,69 [2,10–3,75]	2,49	<0,001
-26a-2	1,14 [1,08–1,20]	3,97 [2,94–4,48]	3,48	<0,001
-25-3p	1,17 [1,13–1,26]	2,41 [1,97–3,06]	2,06	0,005
-92a-3p	1,06 [0,90–1,11]	1,73 [1,56–2,07]	1,63	0,036
-135b	0,96 [0,89–1,04]	1,34 [1,02–1,59]	1,40	0,271
-451	1,07 [1,0–1,13]	1,42 [1,06–1,87]	1,33	0,106
-619-5p	1,15 [1,09–1,22]	1,61 [1,43–1,92]	1,40	0,047
-1246	1,03 [0,94–1,11]	1,45 [1,08–1,69]	1,41	0,084
-4454	1,12 [1,06–1,18]	1,37 [1,15–1,56]	1,22	0,113
-4532	1,09 [1,04–1,15]	1,80 [1,41–1,99]	1,65	0,028
-6126	1,13 [1,07–1,19]	2,03 [1,76–2,86]	1,80	0,006

Примечание: Ме – медиана, [25–75] – межквартильный диапазон; dCt_{лс}/dCt_{лм} – относительный показатель экспрессии, отражающий кратность изменения экспрессии в клетках липосаркомы по отношению к липомам.

Таблица 2
Экспрессия миРНК в образцах забрюшинных липосарком различной дифференцировки. Нормализация относительно референсной miR-103

миРНК-	ВДЛС, Ме [25–75]	ДЛС, Ме [25–75]	dCt _{длс} /dCt _{вдлс}	p
-15a	0,75 [0,54–0,85]	0,27 [0,19–0,33]	0,36	<0,001
-34	0,68 [0,56–0,77]	0,23 [0,18–0,29]	0,34	<0,001
-143	0,79 [0,65–0,87]	0,62 [0,56–0,83]	0,79	0,178
-155	2,04 [1,62–2,59]	5,29 [4,13–6,78]	2,59	<0,001
-21	1,84 [1,31–1,97]	3,90 [2,96–4,37]	2,12	<0,001
-26a-2	1,94 [1,52–2,56]	4,98 [4,02–5,83]	2,57	<0,001
-25-3p	2,15 [1,86–2,42]	2,67 [2,30–2,98]	1,24	0,721
-92a-3p	1,56 [1,34–1,82]	1,84 [1,61–2,15]	1,18	0,143
-619-5p	1,38 [1,19–1,84]	1,89 [1,05–2,38]	1,37	0,119
-4532	1,67 [1,48–1,89]	2,12 [1,73–2,40]	1,27	0,064
-6126	1,83 [1,48–2,03]	2,27 [2,01–2,43]	1,24	0,079

Примечание: Ме – медиана; [25–75] – межквартильный диапазон.

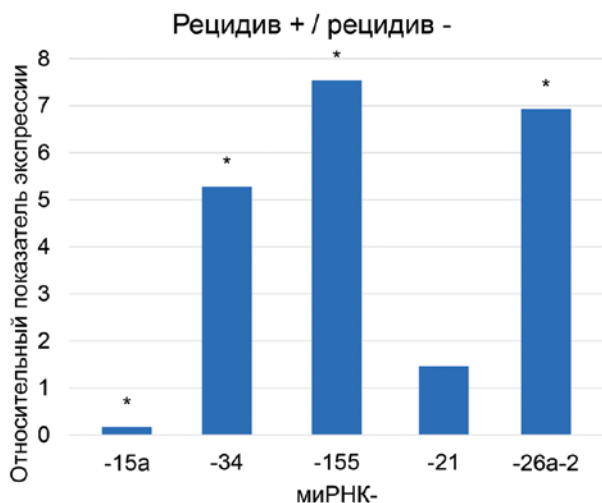


Рисунок. Исходные изменения экспрессии миРНК в опухолевых клетках у пациентов с последующими рецидивами забрюшинных липосарком

новообразований с низкой распространенностью, таких как забрюшинные липосаркомы. Однако фиксированные в формалине парафинизированные образцы тканей широко не используются в исследованиях по профилированию экспрессии генов. Данное обстоятельство связано с тем, что фиксация формалином может привести к значительной деградации и химической модификации общей РНК. Однако это не относится к микроРНК (миРНК), которые устойчивы как к деградации, так и к химической модификации и, таким образом, могут быть надежно измерены по содержанию в фиксированных блоках тканей [10]. Возможности простого, точного и экономически эффективного определения концентрации миРНК с помощью ПЦР в режиме реального времени делают их уникально ценными молекулами в качестве биомаркеров рака [11]. Современные результаты исследований свидетельствуют о центральном участии миРНК в развитии агрессивного поведения опухоли, ее прогрессировании и метастазировании [12]. Однако сведения об участии миРНК в патогенезе и прогрессировании забрюшинных липосарком крайне ограничены. Тем не менее благодаря биоинформационному анализу нами был обобщен спектр миРНК с дифференциальной экспрессией в раковых клетках липосарком мягких тканей [7, 13, 14] как возможных кандидатов для использования их в качестве биомаркеров с высокой диагностической и прогностической ценностью у больных забрюшинными липосаркомами.

На первом этапе сравнивали выраженность экспрессии 16 миРНК в клетках липом и липосарком. Экспрессия каждой из них была нормализована относительно референсной miR-103 (табл. 1).

По результатам сравнительного анализа в раковых клетках у пациентов с липосаркомами по отношению к ткани липом статистически значимо была повышена ($p < 0,05$) экспрессия миРНК-155, -21, -26a-2, -25-3p, -92a-3p, -619-5p, -4532, -6126, а снижена экспрессионная активность миРНК-15a, -34 и -143.

При дедифференцированных забрюшинных липосаркомах, отличающихся более агрессивным течением, отмечались повышенный уровень экспрессии миРНК-155, -21, -26a-2 и снижение экспрессии миРНК-15a и -34 (табл. 2).

У пациентов с рецидивами забрюшинных липосарком исходно в опухолевых клетках операционных образцов экспрессия миРНК-15a была ниже на 83 % ($p < 0,001$), миРНК-34 – на 79 % ($p < 0,001$), а экспрессионная активность миРНК-155 выше в 7,54 раза ($p < 0,001$) и миРНК-26a-2 – в 6,93 раза ($p < 0,001$) (рис.). Следовательно, четыре молекулы – миРНК-155, -26a-2, -34 и -15a – ассоциированы с рецидивным течением забрюшинных липосарком.

Методом ROC-анализа были найдены разделительные уровни (cut-off) экспрессии миРНК-34, -155, -26a-2 и -15a относительно миРНК-103 в условных единицах RQ, сопряженные с повышением риска рецидива забрюшинных липосарком в ближайшие три года после операции. Для миРНК-155 уровень cut-off составил более 3,45 RQ, миРНК-26a-2 – более 2,9 RQ, миРНК-15a – менее 0,36 RQ, а миРНК-34 – менее 0,31 RQ. Параметры прогностической информативности для экспрессии миРНК-34, -155, -26a-2, -15a в раковых клетках представлены в таблице 3.

По итогам анализа параметров самая высокая прогностическая информативность наблюдалась для оценки экспрессии миРНК-155 и миРНК-26а-2 (табл. 3). В исследованиях Zhang P. и соавт. показано, что miR-155 связана с ростом опухолевых клеток липосарком и образованием колоний *in vitro* [15]. Подавление экспрессии молекулы вызывало остановку клеточного цикла G1-S. Блокирование экспрессии миРНК-155 в мышинных ксенотрансплантах *in vivo* приводило к замедлению роста и уменьшению размера опухолей. Онкогенные функции миРНК-155 реализуются через прямую мишень – казеинкиназу 1а (СК1а). Результатом воздействия миРНК-155 на СК1а является повышенная экспрессия β-катенина/циклина D1, способствующая пролиферации опухолевых клеток [15].

Мишенью для миРНК-26-а-2 в клетках липосарком является белок HOXA5 [16]. Он является ДНК-связывающим фактором транскрипции и может регулировать экспрессию генов, морфогенез и дифференцировку. Усиление экспрессии миРНК-26-а-2 в клетках липосаркомы приводит к их устойчивости к апоптотической гибели посредством p53-независимого механизма [16].

миРНК-34а подавляет рост опухоли и ее метастазирование путем угнетения клеточного цикла опухолевых клеток и стимуляции их апоптоза и старения [17]. Петля положительной обратной связи связывает миРНК-34а и p53 через ген MDM4 и соответствующий белок. Белок MDM4 и его аналог HDM4 связываются с p53 и ингибируют его транскрипционную активность. Гены MDM4 и HDM4 являются мишенями для miR-34а [18].

миРНК-15а действует как супрессор опухоли, способствуя апоптозу и ингибированию клеточного цикла посредством нацеливания на антиапоптотический белок Bcl2 и регуляторы клеточного цикла, включая CDK6 и циклин D1 [19].

Таким образом, в работе установлена высокая прогностическая информативность изменения экспрессии миРНК-15а, -34, -155, -26а-2 в опухолевых клетках забрюшинных липосарком для формирования заключения о высоком риске рецидивов злокачественного заболевания. Поскольку лучевая терапия и стандартная цитотоксическая химиотерапия имеют ограниченный эффект в борьбе с распространением опухоли у больных с забрюшинными липосаркоммами, то при выявлении высокого риска рецидивов с использованием установленных биомаркеров такое лечебное воздействие является обоснованным.

Выводы

1. При дедифференцированных забрюшинных липосаркоммах, отличающихся более агрессивным течением в сравнении с высокодифференцированными, отмечаются повышенный уровень экспрессии миРНК-155, -21, -26а-2 и снижение экспрессии миРНК-15а и -34.
2. Высокий риск рецидивов забрюшинных неорганных липосарком ассоциирован с повышением в опухолевых клетках экспрессии миРНК-155 и -26а-2 и снижением экспрессии миРНК-15а и -34.
3. Определение экспрессии миРНК-155, -26а-2, -34, -15а в опухолевых клетках при хирургическом лечении пациентов с забрюшинными липосаркоммами является эффективным способом оценки риска рецидивов и актуально для определения тактики дальнейшего лечения больных.

Таблица 3

Параметры прогностической информативности оценки экспрессии миРНК в опухолевых клетках для формирования заключения о риске рецидивирования забрюшинных липосарком

миРНК-	Cut-off, RQ	AUC	ΔЧ.%	ΔС.%	p
-15а	<0,36	0,81±0,09	83,4 [72,1–90,5]	81,2 [75,7–85,8]	0,0003
-34	<0,31	0,84±0,12	87,1 [80,4–95,6]	80,6 [74,1–83,9]	p<0,001
-155	>2,5	0,92±0,17	91,3 [84,8–94,9]	85,5 [79,4–88,6]	p<0,001
-26а-2	>2,9	0,87±0,15	90,7 [84,3–94,2]	84,3 [80,1–88,5]	p<0,001

Примечание: cut-off – разделительный уровень маркера; RQ – условные единицы; AUC – площадь под ROC-кривой; ΔЧ – диагностическая чувствительность; ΔС – диагностическая специфичность, уровень значимости.

Список литературы / References

1. Кит О.И., Аушева Т.В., Максимов А.Ю., Демидова А.А., Алиханова С.С., Шульга А.А. и др. Влияние возрастных, гендерных и гистологических характеристик на отдаленную выживаемость больных саркомы мягких тканей. Современные проблемы науки и образования. 2024; 3: URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33409>
2. Kit O.I., Aushcheva T.V., Maksimov A. Yu., Demidova A. A., Alikhanova S. S., Shulga A. A. et al. Influence of age, gender and histologic characteristics on the long-term survival of patients with soft tissue sarcomas. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* (Modern problems of science and education). 2024; 3: URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33409> (In Russ.)
3. Gamba A. C., Gronchi A., Cardona K. Soft-tissue sarcoma in adults: An update on the current state of histotype-specific management in an era of personalized medicine. *CA Cancer J. Clin.* 2020; 70: 200–229. DOI: 10.3322/caac.21605
4. Wang J., Grignol V. P., Gronchi A., Luo C.-H., Pollock R. E., Tseng W. W. Surgical management of retroperitoneal sarcoma and opportunities for global collaboration. *Chin. Clin. Oncol.* 2018; 7: 39. DOI: 10.21037/cco.2018.07.05
5. Bill K. L. J., Casadei L., Prudner B. C., Iwenofu H., Strohecker A. M., Pollock R. E. Liposarcoma: Molecular targets and therapeutic implications. *Cell. Mol. Life Sci.* 2016; 73: 3711–3718. DOI: 10.1007/s00180-016-2266-2
6. Омельченко Д. В., Васин А. Б. Результаты хирургического лечения больных с диагнозом (неорганный) злокачественная опухоль забрюшинного пространства. Креативная хирургия и онкология. 2023; 13 (1): 45–50.
7. Omelchenko D. V., Vasin A. B. Patients with Primary Malignant Retroperitoneal Tumor: Surgical Treatment Outcomes. *Kreativnaya hirurgiya i onkologiya* (Creative surgery and oncology). 2023; 13(1): 45–50. (In Russ.). DOI: 10.24060/2076-3093-2023-13-1-45-50
8. Волков А. Ю., Неред С. Н., Любченко А. Н. Забрюшинные неорганные липосаркоммы: современный взгляд на проблему. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18 (5): 86–96.
9. Volkov A. Yu., Nered S. N., Lyubchenko A. N. Retroperitoneal non-organ liposarcomas: the modern concept. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal* (Siberian journal of oncology). 2019; 18 (5): 86–96. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-86-96
10. Sun R., Shen J. K., Choy E., Yu Z., Horneck F. J., Duan Z. The emerging roles and therapeutic potential of microRNAs (miRs) in liposarcoma. *Discov. Med.* 2015; 20: 31–324.
11. Latham G. J. Normalization of microRNA quantitative RT-PCR data in reduced scale experimental designs. *Methods Mol Biol.* 2010; 667: 19–31. DOI: 10.1007/978-1-60761-811-9_2
12. Neville M. J., Collins J. M., Gloyn A. L., McCarthy M. I., Karpe F. Comprehensive human adipose tissue mRNA and microRNA endogenous control selection for quantitative real-time-PCR normalization. *Obesity* (Silver Spring). 2011; 19: 888–892. DOI: 10.1038/oby.2010.257
13. Li J., Smyth P., Flavin R., Cahill S., Denning K., Aherne S. et al. Comparison of miRNA expression patterns using total RNA extracted from matched samples of formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) cells and snap frozen cells. *BMC Biotechnol.* 2007; 7: 36. DOI: 10.1186/1472-6750-7-36
14. Nana-Sinkam S. P., Croce C. M. Clinical applications for microRNAs in cancer. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2013; 93: 98–104. DOI: 10.1038/clpt.2012.192
15. Брага Э. А., Пронина И. В., Филиппова Е. А., Бурдённы А. М., Лукина С. С., Логинов В. И., Кушлинский Д. Н. и др. Функциональная и клиническая значимость метилирования и экспрессии группы генов микроРНК в опухолях больных метастатическим раком яичников. Клиническая лабораторная диагностика. 2023; 68 (1): 56–64.
16. Braga E. A., Pronina I. V., Filippova E. A., Burdennyy A. M., Lukina S. S., Loginov V. I., Kushlinsky D. N. et al. Functional and clinical significance of miRNA genes group methylation and expression in tumors from patients with metastatic ovarian cancer. *Klinicheskaya laboratornaya Diagnostika* (Clinical laboratory diagnostics). 2023; 68 (1): 56–64. (In Russ.) DOI: 10.51620/0869-2084-2023-68-1-56-64
17. Vincenzi B., Iuliani M., Zoccoli A., Pantano F., Fioramonti M., De Lisi D. et al. Deregulation of dicer and mir-155 expression in liposarcoma. *Oncotarget.* 2015; 6: 10586–10591. DOI: 10.18632/oncotarget.3201
18. Nezu Y., Hagiwara K., Yamamoto Y., Fujiwara T., Matsuo K., Yoshida A. et al. miR-135b, a key regulator of malignancy, is linked to poor prognosis in human myxoid liposarcoma. *Oncogene.* 2016 Dec 1; 35 (48): 6177–6188. DOI: 10.1038/onc.2016.157
19. Zhang P., Bill K., Liu J., Young E., Peng T., Bolshakov S. et al. miR-155 is a liposarcoma oncogene that targets casein kinase-1α and enhances beta-catenin signaling. *Cancer Res.* 2012; 72: 1751–1762. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3027
20. Lee D. H., Forscher C., Di Vizio D., Koefler H. P. Induction of p53-independent apoptosis by ectopic expression of HOXA5 in human liposarcomas. *Sci. Rep.* 2015; 5: 12580. DOI: 10.1038/srep12580
21. Wang R., Ma J., Wu Q., Xia J., Miele L., Sarkar F. H. et al. Functional role of miR-34 family in human cancer. *Curr Drug Targets.* 2013; 14 (10): 1185–1191. DOI: 10.2174/1389450113149990191
22. Okada N., Lin C. P., Ribeiro M. C., Bito A., Lai G., He X. et al. A positive feedback between p53 and miR-34 miRNAs mediates tumor suppression. *Genes Dev.* 2014; 28 (5): 438–450. DOI: 10.1101/jgad.233585.113

Сведения об авторах

Колесников Евгений Николаевич, д.м.н., зав. отделением абдоминальной онкологии¹. E-mail: onko-sekretar@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9749-709X
Максимов Роман Алексеевич, аспирант¹. E-mail: aleksei.maxim0w@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1278-2700
Демидов Станислав Игоревич, аспирант¹. E-mail: alald@inbox.ru. ORCID: 0009-0007-3046-9669
Тимошкина Наталья Николаевна, к.б.н., зав. лабораторией молекулярной онкологии¹. E-mail: n.timoshkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6358-7361
Власов Сергей Николаевич, студент². E-mail: sev.vl@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3289-8436

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия
² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

Автор для переписки: Демидов Станислав Игоревич. E-mail: alald@inbox.ru

Для цитирования: Колесников Е.Н., Максимов Р.А., Демидов С.И., Тимошкина Н.Н., Власов С.Н. Молекулярные аспекты прогнозирования рецидивов забрюшинных неорганных липосарком. *Медицинский алфавит*. 2024; (27): 24–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-27-24-28>

About authors

Kolesnikov Evgeny N., DM Sci (habil.), head of Dept of Abdominal Oncology¹. E-mail: onko-sekretar@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9749-709X
Maksimov Roman A., postgraduate student¹. E-mail: aleksei.maxim0w@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1278-2700
Demidov Stanislav I., postgraduate student¹. E-mail: alald@inbox.ru. ORCID: 0009-0007-3046-9669
Timoshkina Natalia N., PhD Med, head of Molecular Oncology Laboratory¹. E-mail: n.timoshkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6358-7361
Vlasov Sergey N., student². E-mail: sev.vl@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3289-8436

¹ National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russia
² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Demidov Stanislav I. E-mail: alald@inbox.ru

For citation: Kolesnikov E. N., Maksimov R. A., Demidov S. I., Timoshkina N. N., Vlasov S. N. Molecular aspects of predicting recurrence of retroperitoneal extraorgan liposarcomas. *Medical alphabet*. 2024; (27): 24–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-27-24-28>



DOI: 10.33667/2078-5631-2024-27-28-32

Насущные и спорные вопросы в выборе тактики лечения нейроэндокринных неоплазий

В. А. Горбунова¹, Е. В. Евдокимова¹, Е. В. Артамонова^{1,2,3}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
² ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
³ ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Нейроэндокринные неоплазии (НЭН) – это гетерогенная группа заболеваний, включающих высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (НЭО) и низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (НЭК). Рост заболеваемости НЭО в последние десятилетия, особенно в России – с 0,05 до 5,19% на 100 тыс. населения с 2001 по 2019 г., определяет существенное возрастание интереса среди врачей и ученых к данной проблеме. Существующие отечественные и зарубежные рекомендации вызывают ряд спорных вопросов, требующих обоснованных решений в ходе новых клинических исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейроэндокринные неоплазии, НЭН, нейроэндокринные опухоли, НЭО, нейроэндокринные карциномы, НЭК.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current and controversial issues in the neuroendocrine neoplasms treatment tactics

V. A. Gorbunova¹, E. V. Evdokimova¹, E. V. Artamonova^{1,2,3}

¹ N. N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia
² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
³ M. F. Vladimirov Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

SUMMARY

Neuroendocrine neoplasms (NENs) are a heterogeneous group of diseases that include well-differentiated neuroendocrine tumors (NETs) and poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (NECs). The increase in the incidence of NETs in recent decades, especially in Russia – from 0.05 to 5.19% per 100 thousand population from 2001 to 2019, determines a significant increase in interest among doctors and scientists in this problem. Existing domestic and foreign recommendations raise a number of controversial issues that require informed decisions in the course of new clinical trials

KEYWORDS: neuroendocrine neoplasms, NEN, neuroendocrine tumors, NET, neuroendocrine carcinomas, NEC.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.