

# Обоснование использования экспрессионных маркёров для персонализации химиотерапии рака лёгкого

М. М. ЦЫГАНОВ<sup>1,2</sup>, Е. О. РОДИОНОВ<sup>1</sup>, С. В. МИЛЛЕР<sup>1</sup>, Н. В. ЛИТВЯКОВ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Томский НИИ онкологии, Томск

<sup>2</sup> Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск

## Substantiation of Expressive Markers Use to Personalize Lung Cancer Chemotherapy

M. M. TSYGANOV, E. O. RODIONOV, S. V. MILLER, N. V. LITVYAKOV

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk

Tomsk State University, Tomsk

Результаты хирургического лечения рака лёгкого в II—III стадии остаются неудовлетворительными, а используемая химиотерапия не даёт существенного прироста показателя выживаемости больных. Основным препятствием является недостаточно эффективный подбор химиопрепараторов и тактики лечения конкретного больного, основанный только на использовании стандартных клинических параметров. Существенная роль в формировании устойчивости опухоли лёгкого к назначаемым химиопрепаратам отводится генам монорезистентности, которые определяют резистентность/чувствительность опухолевых клеток к конкретным химиопрепараторам. В представленном обзоре рассмотрены механизмы транспорта, активации и мишени химиопрепараторов, определяются основные маркёры для прогнозирования их эффективности, а также возможность их применения в клинической практике. Для рака лёгкого охарактеризованы такие гены монорезистентности, как *ABCC5*, *RRM1*, *ERCCI*, *TOP1*, *TOP2a*, *TUBB3* и *TYMS*. Приведены результаты клинических исследований, доказывающие эффективность их использования в качестве предиктивных маркёров для назначения отдельных химиопрепараторов. Манифестируется проспективное исследование авторов статьи с персонализированным назначением адъювантной химиотерапии больным раком лёгкого.

**Ключевые слова:** рак лёгкого, химиотерапия, гены монорезистентности.

Surgery results of II—III stage lung cancer remain unsatisfactory and the chemotherapy does not improve the survival. The main obstacle is the use of the standard clinical parameters for the treatment strategy and not sufficiently effective selection of regimens for the chemotherapy. Mono-resistance genes defining the tumor cells sensitivity to the chemotherapeutic drugs play a significant role in development of the lung tumor resistance. The review examines the mechanisms of transport, activation and targets of the chemotherapeutic drugs, identifies the key markers for predicting their effectiveness and possible use in the clinical practice. Mono-resistance genes, such as *ABCC5*, *RRM1*, *ERCCI*, *TOP1*, *TOP2a*, *TUBB3* and *TYMS* are characteristic of lung cancer. Clinical trials demonstrating the efficiency of their use as predictive markers for the lung cancer chemotherapy are described. A prospective study with a personalized adjuvant chemotherapy for lung cancer patients will be performed.

**Key words:** lung cancer, chemotherapy, monoresistance genes.

## Введение

Показатели 5-летней выживаемости у больных немелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ) прогрессивно снижаются в зависимости от местной распространённости онкологического процесса и состояния лимфатического аппарата. Так, у больных в I стадии заболевания показатели выживаемости находятся в диапазоне между 50 и 70%, во II стадии — от 30 до 50% и от 10 до 30% у пациентов в IIIA стадии заболевания [1]. К моменту установления диагноза более 75% больных раком лёгкого имеют местнораспространённый или метастатический процесс, поэтому важней-

шей задачей повышения эффективности лечения остается разработка новых способов комбинированного лечения, включающих системную химиотерапию.

Системная противоопухолевая терапия призвана дополнить хирургическое лечение опухоли лёгкого. В составе комбинированного лечения химиотерапия при операбельном НМРЛ может применяться как до операции, так и после неё. Основная задача предоперационной (неоадьювантной химиотерапии — НАХТ) состоит в повреждении опухолевых клеток, снижении степени их злокачественности, санации лимфатических путей корня лёгкого и средостения для предупреждения лимфо- и гематогенного метастазирования и, следовательно, рецидива болезни состоит в повреждении опухолевых клеток, снижении степени их

© Коллектив авторов, 2015

Адрес для корреспонденции: 634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. Томский НИИ онкологии

злокачественности, уменьшения объёма опухоли для перевода её в операбельное состояние [2].

Эффективность НАХТ определяется уменьшением размеров первичной опухоли, повышением операбельности и резектабельности опухоли; ликвидацией или профилактикой микрометастазов [3].

Целью адъювантной химиотерапии является эрадикация или длительное подавление микрометастазов рака лёгкого после удаления первичной опухоли. Послеоперационная химиотерапия может быть применима уже пациентам с IV стадией НМРЛ (размер опухоли более 4 см). В общей сложности 23 рандомизированных исследования, проведённых с 1992 по 2005 гг., и пять дополнительных метаанализов показали, что адъювантная химиотерапия улучшает выживаемость у пациентов в II–III стадии НМРЛ [2].

Тем не менее эффективность лечения больных НМРЛ по-прежнему не велика. Пятилетняя выживаемость составляет около 35–40% (по сравнению с 30% при только хирургическом лечении) [4]. В связи с этим остро стоит вопрос поиска возможностей повышения эффективности лекарственного лечения НМРЛ, и одним из основных путей повышения эффективности химиотерапии является персонализация подбора химиопрепаратов.

## Персонализация химиотерапии

Применение стандартных и разработка новых схем химиотерапии в значительной мере исчерпали свои возможности в плане повышения эффективности лечения. Основным препятствием на этом пути является недостаточно эффективный выбор химиопрепаратов и тактики лечения конкретного больного, основанный на использовании стандартных клинических, прогностических и предсказательных критериев. Наличие/отсутствие в опухолевых клетках определённых маркёров приводит к тому, что опухоли, которые классифицируются как одинаковые по стандартным параметрам и имеющие одинаковую стадию по классификации TNM, тем не менее различаются по агрессивности течения заболевания и чувствительности к различным противоопухолевым средствам, что затрудняет выбор оптимального лечения для конкретного больного.

Определение индивидуальной чувствительности опухоли к отдельным химиопрепаратам даёт возможность планировать лечение конкретного больного [5]. Такой подход является в настоящее время основным мировым трендом развития лекарственного лечения злокачественных новообразований, и первые его результаты позволили значительно увеличить эффективность конвенциональной химиотерапии.

Список основных конвенциональных химиопрепаратов, которые в настоящее время чаще все-

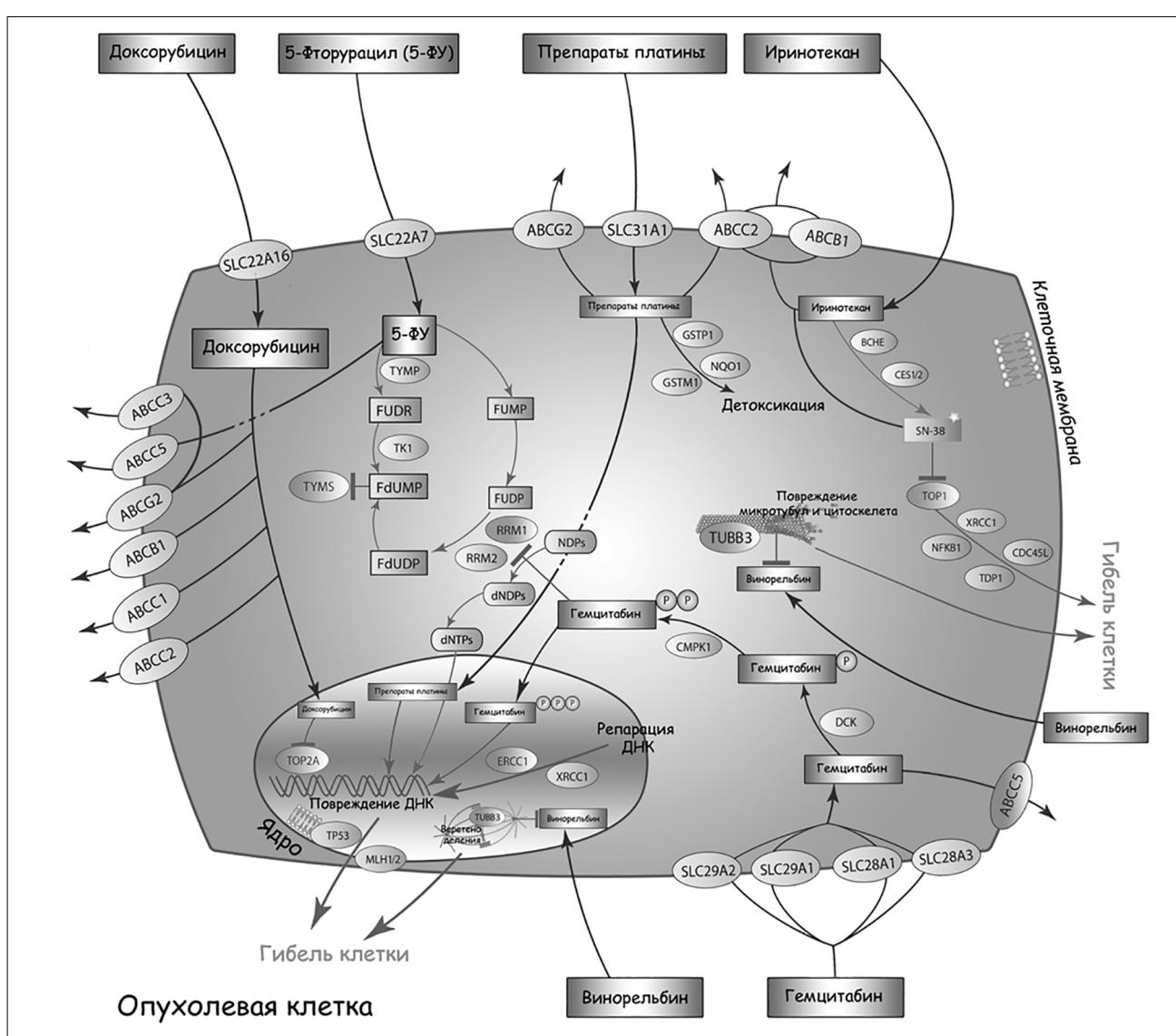
го используются для лечения НМРЛ, достаточно ограничен и включает в себя: препараты платины, винорельбин, гемцитабин, иринотекан, доксорубицин, фторурацил. Обычно используется комбинация препаратов платины с другим цитостатиком из представленного списка. Существенная роль в формировании устойчивости опухоли лёгкого к данным химиопрепаратам принадлежит генам монорезистентности, которые определяют резистентность/чувствительность опухолевых клеток к отдельным химиопрепаратам, и связана с фармакокинетикой этих препаратов.

В настоящее время при раке лёгкого рассматриваются такие гены, как: *BRCA1*, *RRM1*, *ERCC1*, *TOP1*, *TOP2a*, *TUBB3*, *TYMS* [6, 7], в связи с чем экспрессию данных биомаркёров в опухолевой ткани лёгкого важно учитывать для персонализации лекарственной терапии НМРЛ.

На объединённом рисунке представлена фармакокинетика рассматриваемых противоопухолевых препаратов, с участием обозначенных выше маркёров. Рисунок сделан авторами статьи по материалам сайта по фармакогеномике (<https://www.pharmgkb.org/index.jsp>).

Ниже рассмотрены механизмы транспорта, активации и мишени каждого из химиопрепаратов в отдельности, а также определяются основные маркёры для прогнозирования их эффективности, а также приводятся результаты клинических исследований по этим маркёрам, которые показывают их эффективность.

**Препараты платины.** Препараты платины являются одними из наиболее частых лекарственных средств, применяемых при лечении рака лёгкого. В опухолевую клетку препарат проникает посредством трансмембранных белка *SLC31A1*, участвующего в регуляции поступления различных веществ в клетку, в частности ионов меди и цисплатина [8]. Предиктивными маркёрами препаратов платины являются гены репарации ДНК, активность которых защищает ДНК опухоли от повреждающего действия препаратов платины. Например, повышенная экспрессия генов экспозиционной репарации *XRCC1* и *ERCC2* позволяет опухоли нейтрализовать воздействие препаратов платины и алкилирующих агентов [9]. Однокулонуклеотидные полиморфизмы в таких генах, как *ERCC1*, *XPD1* и *XRCC1*, ассоциированы с результатом лечения больных раком лёгкого препаратами платины, в частности цисплатином и карбоплатином [10]. Продукты генов *XPA*, *ERCC1* и *ERCC4* формируют комплексное соединение, которое участвует в распознавании повреждённых участков ДНК и включается в процесс их репарации. В недавних исследованиях была показана корреляционная зависимость между экспрессией *ERCC1* и реакцией на химиотерапию препаратами платины при раке желудка, печени, раке прямой и



Фармакокинетика препаратов платины, винорельбина, гемцитабина, иринотекана, доксорубицина и фторурацила (по материалам сайта по фармакогеномике (<https://www.pharmgkb.org/index.jsp>)).  
Комментарии в тексте.

ободочной кишки, раке лёгкого [11–13]. Китайскими авторами показано, что при НМРЛ ингибирование экспрессии *ERCC1* связано с благоприятным прогнозом лечения [14]. Подобное исследование было проведено и итальянскими коллегами, которые продемонстрировали, что у пациентов с низкой или нулевой экспрессией *ERCC1* в опухоли наблюдалась высокая эффективность лечения НМРЛ цисплатином и высокая выживаемость [15]. Однако несколько других исследований не подтвердили достоверной ассоциации между уровнем экспрессии *ERCC1* и клиническим результатом лечения опухоли лёгкого [16].

В клинических исследованиях было продемонстрировано, что ген *ERCC1* может являться хорошим прогностическим маркёром ответа опухоли лёгкого на лечение карбоплатином [17].

Крупное исследование влияния экспрессии *ERCC1* на эффективность лечения НМРЛ по платиносодержащим схемам адьювантной химиотерапии было проведено американскими исследователями [18]. Уровень экспрессии данного гена был оценен в 761 образце опухоли, при этом была выявлено 335 (44%) образцов с высоким уровнем экспрессии и 426 (56%) — с низким или нулевым. Эффективность проводимой химиотерапии статистически значимо ( $p=0,009$ ) коррелировала с уровнем экспрессии *ERCC1*. У пациентов с низкой или нулевой экспрессией наблюдался хороший ответ на лечение. Кроме этого, авторы оценили общую выживаемость исследуемых больных и оказалось, что у пациентов с *ERCC1*-негативными опухолями общая выживаемость достоверно выше, чем в группе без проведения

адьювантной химиотерапии (OR 0,65; 95% [CI], 0,50–0,86;  $p=0,002$ ). При этом в группе ERCC1-положительных пациентов выживаемость ниже (OR 1,14; 95% [CI], 0,84–1,55;  $p=0,40$ ), [18].

**Винорельбин.** Для винорельбина, ещё одного противоопухолевого препарата растительного происхождения, важна экспрессия в опухоли  $\beta$ -тубулина ( $TUB\beta 3$ ) основного строительного материала микротрубочек, которые разрушает винорельбин. Высокая экспрессия  $TUB\beta 3$  связана с хорошим ответом на адьювантную химиотерапию по схеме цисплатин+винорельбин [19].  $TUB\beta 3$  участвует в формировании микротрубочек, которые в свою очередь участвуют в сегрегации хромосом во время клеточного деления, поддержании формы клетки и внутриклеточном обмене макромолекул и органелл [20]. Винорельбин способствуют затвердеванию полимеризуемых микротрубочек, приводя к сдвигу равновесия между димерами тубулина и микротрубочками в сторону микротрубочек. В результате они стабилизируются и не подвергаются деполимеризации [21]. Это блокирует их функцию, вызывая нарушения в структуре веретена деления, что приводит к гибели клетки.

В клиническом исследовании 2012 года была показана важная роль экспрессии  $TUB\beta 3$  в прогнозе и лечении больных с ранним немелкоклеточным раком лёгкого [22]. Авторами было изучено 412 образцов опухолей от больных с диагнозом раннего НМРЛ, которые получали неадьювантную химиотерапию таксанами или гемцитабином. Было показано, что в группе пациентов ( $n=285$ ) с высокой экспрессией белка  $TUB\beta 3$  общая выживаемость больных достоверно ниже (71,7 мес) по сравнению с группой ( $n=127$ ), в которой наблюдался низкий уровень экспрессии данного гена (84 месяца). Хотя в других исследованиях ассоциации экспрессии  $TUB\beta 3$  с эффективностью химиотерапии паклитакселом и винорельбином показано не было [21]. Но при этом авторы установили, что в группах с низким уровнем экспрессии изучаемого гена безрецидивная и общая выживаемость больных достоверно выше, в сравнении с группами с повышенным уровнем экспрессии ( $p=0,008$  и  $p=0,001$  соответственно). Совсем недавно был выпущен большой обзор доклинических и клинических исследований прогностической и предиктивной значимости экспрессии  $TUB\beta 3$  в опухоли лёгкого больных, получавших винорельбин и таксаны. Сделано заключение о прогностической и предиктивной ценности данного маркёра при раке лёгкого, хотя для подтверждения этого требуется проспективное исследование [23].

**Гемцитабин.** Еще одним важным химиопрепаратором, применяемом при лечении опухоли лёгкого, является антиметаболит цитидина-гемци-

табин (гемзар). Гемцитабин проникает в опухолевую клетку за счёт работы белков-переносчиков продуктов генов *SLC29A1*, *SLC29A2*, *SLC28A1* и *SLC28A3* (см. рисунок). Данные трансмембранные белки осуществляют транспорт пириимидиновых и пуриновых нуклеозидов, а также их производных [24]. Следует отметить, что важным препятствием эффективности гемзара является резистентность опухолевой клетки к данному препарату за счёт экспрессии ABC-транспортеров подсемейства C. Была установлена обратная зависимость между экспрессией *ABCC5* и чувствительностью клетки к гемзару [25], при этом экспрессия *ABCC5* и *ABCC1* увеличивается в нормальной ткани и в ткани опухоли лёгкого после лечения препаратами платины. Для активации гемцитабина происходит его последовательное фосфорилирование, за счёт действия ферментов деоксицитидин киназы (DCK) и цитидин-монофосфат киназы 1 (CMPK1). Активной формой препарата является гемцитабин-дифосфат, который через ингибирование *RRM1* (фермента катализирующего формирование dNTP из рибонуклеотидов (rNTP)) приводит к дефициту дезоксирибонуклеотидов (dNTP) — основного материала для reparации разрывов в ДНК [26]. Следующая активная форма — гемцитабин трифосфат непосредственно интегрируется в ДНК, блокирует reparацию, вызывает торможение синтеза ДНК и в конечном итоге приводит к запуску апоптоза [27].

В последних исследованиях было показано, что высокое содержание белка Rrm1 в опухоли лёгкого и желудка является важным показателем неэффективности химиотерапевтического лечения гемзаром [6, 28]. В третьей стадии клинических испытаний было продемонстрировано, что гены *ERCC1* и *RRM1* могут являться хорошими прогностическими маркёрами ответа опухоли лёгкого на лечение карбоплатином и гемцитабином соответственно [17]. В исследование было включено 275 пациентов. Для назначения лечения экспрессию генов оценивали в биопсии, и в зависимости от уровня все больные были разделены на определённые группы: при низком уровне *RRM1* и *ERCC1*, группа со схемой химиотерапии гемцитабин/карбоплатин; если уровень *RRM1* и *ERCC1* был высоким, назначалась схема доцетаксел/винорельбин. Авторами была оценена полугодовая безрецидивная выживаемость и годичная выживаемость представленных групп по сравнению с контролем. По годичной выживаемости различия были получены на уровне тенденции, безрецидивная выживаемость была статистически значимо выше в группе пациентов с сочетанным низким уровнем *RRM1* и *ERCC1* пролеченных по схеме гемцитабин/карбоплатин по сравнению с контрольной группой, пролечен-

ной по той же схеме (Log-rank,  $p=0,018$ ). Авторами было высказано предположение о том, что предварительная оценка экспрессии генов-маркёров *RRM1* и *ERCC1* может являться хорошим фактором выбора оптимальной схемы химиотерапии, а также влиять на отдалённые результаты лечения [17].

**5-Фторурацил.** 5-Фторурацил, также как и гемцитабин является антиметаболитом, применяемым при лечении опухолей молочной железы, колоректального рака, опухолей дыхательных путей и др. Поступление препарата в опухолевую клетку осуществляется благодаря работе продукта гена *SLC29A1/7* [29] (см. рисунок). Было показано, что продукт данного гена является трансмембранным белком-транспортёром и имеет высокое сродство к нуклеотидам: тимидину, аденоzinу, цитидину и гуанозину [30], беспрепятственно проводит эти вещества и их производные в клетку (в том числе и опухолевую). После поступления в клетку 5-фторурацил частично выводится за счёт действия энергозависимых белков ABC-транспортеров *ABCC3*, *ABCC5* и *ABCG2* [31]. Оставшаяся часть препарата за счёт тимидилат фосфорилазы (*TYMP*) преобразуется в флюро-деокси-уридин (FUDR). Далее через действие тимидин киназы 1 (TK1) FUDR превращается в флюро-деокси-уридин монофосфат (FdUMP), основной мишенью которого является фермент тимидилатсинтаза (TYMS), катализирующий реакцию образования *de novo* тимидилата, предшественника тимидинтрифосфата — нуклеотида, необходимого для синтеза ДНК (см. рисунок). Ингибиция TYMS ведёт к снижению включения в ДНК тимидина и тем самым к нарушению синтеза ДНК. Кроме этого, включение 5-фторурацила в РНК вместо урацила приводит к нарушению структуры и функции РНК, блокированию трансляции, в результате чего опухолевая клетка погибает [32]. Кроме этого, FdUMP может быть получен за счёт косвенного цикла преобразования 5-фторурацила: фермент рибонуклеотид редуктаза (*RRM1/RRM2*) способствует получению модифицированных дезоксирибонуклеотидов флюро-деокси-уридин дифосфата (FdUDP) и FdUMP (см. рисунок).

Была показана важная роль гена *RRM1* в ответе опухоли на действие 5-фторурацила и гемцитабина. Установлено, что высокая экспрессия *RRM1* ( $p=0,048$ ) и *TYMS* ( $p=0,035$ ) статистически значимо коррелирует с чувствительностью к гемцитабину и 5-фторурацилу соответственно [33]. Другие авторы обнаружили, что экспрессия *RRM1* играет важную роль в комбинированной химиотерапии с применением 5-фторурацила и препаратов платины, и, кроме того, может участвовать в регуляции непосредственного противоопухолевого эффекта 5-фторурацила [34].

**Иринотекан.** Иринотекан (камpto) является противоопухолевым препаратом растительного происхождения и применяется для лечения колоректального рака [35, 36], немелкоклеточного рака лёгкого [37], рака желудка [38], опухолей молочной железы [39], кроме того, иринотекан применяется при лечении опухолей головного мозга [40] и при других локализациях [41]. Механизм активации данного препарата заключается в его преобразовании в активную форму SN-38, за счёт работы бутирилхолинэстеразы (ВСНЕ) и карбоксилэстеразы 1 и 2 (CES1/2), основной функцией которых является гидролизация различных ксенобиотиков и эндогенных субстратов [42]. SN-38 обладает высоким цитотоксическим действием и вызывает нерепарируемые одннитевые разрывы ДНК (см. рисунок). Мишенью действия препарата является топоизомераза 1 (*TOP1*) — фермент, участвующий в изменении топологии ДНК и разрезающий нить ДНК для предотвращения её суперспирализацию и натяжение при репликации и транскрипции. SN-38 связывается с комплексом топоизомераза 1 — ДНК, стабилизирует его и препятствует его диссоциации (см. рисунок). Появление такого комплекса ингибирует работу ферментов, обеспечивающих репарацию ДНК — *XRCC1*, *nFKB1*, *TDP1*, *CDC45L* [43]. Образуются нерепарируемые одннитевые разрывы, которые определяют гибель опухолевой клетки [44]. Резистентность к иринотекану и его производному SN-38 обеспечивается генами *ABCC2*, *ABCBI* и *ABCG2*, способными элиминировать эти вещества из опухолевой клетки против градиента концентрации [43].

Клинических данных о влиянии уровня экспрессии *TOP1* на эффективность химиотерапии достаточно мало. Некоторые данные были косвенно подтверждены в работе японских авторов [45]. Ими было установлено, что появление мутаций в гене *TOP1* в процессе химиотерапии иринотеканом вызывает развитие резистентности и неэффективности применяемого лечения. На клеточных линиях adenокарциномы лёгких было продемонстрировано, что чувствительность к иринотекану пропорциональна уровню *TOP1* [46]. Амплификация локуса гена *TOP1* обуславливает хороший ответ на иринотекан при колоректальном раке, раке молочной железы и раке поджелудочной железы [47—49].

**Доксорубицин.** Доксорубицин воздействует на другой фермент группы топоизомераз — топоизомеразу 2 $\alpha$  (*TOP2 $\alpha$* ) [50]. Данный фермент работает в ядре клетки и имеет схожие функции с *TOP1*. Он изменяет топологию ДНК (разрезает нить ДНК при раскручивании во время транскрипции), кроме того, фермент катализирует раскрутку суперспиралей ДНК, разрыв и сшивку молекул нукleinовой кислоты [51]. Основной

мишенью доксорубицина является ядерная ДНК. При прямом действии доксорубицина происходит образование одиночных и двойных разрывов ДНК [52]. Воздействие на *TOP2 $\alpha$*  вызывает его ингибирование и невозможность клетки reparировать повреждённые участки ядерной ДНК, в результате чего происходит запуск апоптоза и некроза опухолевой клетки [53]. Подобно другим препаратам выведение доксорубицина из клетки обеспечивается повышенной экспрессией генов ABC-транспортёров — *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCB1* и *ABCG2* (см. рисунок) [22, 54, 55].

Клинических данных о влиянии экспрессии *TOP2 $\alpha$*  на результаты лечения немелкоклеточного рака лёгкого мало. Такие исследования сосредоточены в основном на тех локализациях, где данный препарат используется чаще. Исследования на клеточной линии рака молочной железы MCF-7 показали, что у резистентной к доксорубицину линии клеток экспрессия *TOP2 $\alpha$*  в 200 раз ниже, чем у чувствительной линии клеток MCF-7 [56]. При раке молочной железы на 55 образцах первичной опухоли пациентов, которые включены в III фазу клинических исследований, было установлено, что избыточная экспрессия *TOP2 $\alpha$*  при лечении больных доксорубицином сопряжена с более вероятным ответом на лечение [(OR, 95% доверительный интервал 1,09 (1,03–1,15,  $p=0,002$ )] [57]. В работе шведских учёных была показана сопряжённость амплификации локуса *TOP2a* с хорошим ответом на антрациклиносодержащие схемы НАХТ [58]. Было показано, что при сверхэкспрессии *TOP2a*, по данным ИГХ и FISH, опухоли молочной железы показывали значительно более высокую частоту полных морфологических регрессий при проведении НАХТ и более высокую частоту ответа (полная + частичная регрессия) на антрациклиносодержащие схемы лечения [59, 60].

## Заключение

Персонализация химиотерапии остается важной и актуальной проблемой для немелкоклеточного рака лёгкого, решение которой может способствовать значительному повышению эффективности терапии НМРЛ. Как было показано во многих исследованиях, гены монорезистентности являются важными предиктивными маркёрами для персонализации химиотерапии больных раком лёгкого. К сожалению, большинство работ являются ретроспективными и сосредоточены на изучении роли единичных генов монорезистентности и их связи с эффективностью

## ЛИТЕРАТУРА

отдельных химиопрепараторов. Тем не менее на основании вышесказанного, использование уровня экспрессии генов *RRM1*, *ERCC1*, *TOP1*, *TOP2 $\alpha$* , *TYMS* и *TUBB3* в качестве предиктивных маркёров для назначения химиопрепараторов, выглядит достаточно обоснованным для разработки и клинической апробации в проспективных исследованиях алгоритмов персонализированного назначения химиотерапии больным раком лёгкого.

В 2014 г. в Томском НИИ онкологии было начато такое проспективное исследование с использованием для персонализации назначения адьювантной химиотерапии больным НМРЛ во II–III стадии уровня экспрессии в опухоли генов монорезистентности: *RRM1*, *ERCC1*, *TOP1*, *TOP2 $\alpha$* , *TYMS* и *TUBB3*. Был разработан алгоритм принятия решения о персонализированном назначении схемы адьювантной химиотерапии в зависимости от маркёрного уровня экспрессии этих генов в опухолевой ткани лёгкого каждого больного после неoadьювантной химиотерапии по схеме винорельбин+карбоплатин. В зависимости от уровня их экспрессии принимается решение о назначении в адьюванте вместе с карбоплатином гемзара, винорельбина, доксорубицина, иринотекана или фторурацила.

К настоящему моменту персонализированное назначение адьювантной химиотерапии проведено 35 больным НМРЛ, и предварительные результаты свидетельствуют о значительном повышении эффективности лечения больных НМРЛ. Отмечается весьма существенный прирост однолетней безрецидивной выживаемости больных с использованием персонализированной схемы АХТ, по сравнению с группой исторического контроля (больные со схемой винорельбин+карбоплатин в неoadьюванте и в адьюванте). Интересно заметить, что с увеличением выборки, которое продолжается и в настоящее время, увеличивается и прирост безрецидивной выживаемости. Представляется важным формирование по данной тематике многоцентрового исследования совместно с другими НИИ онкологии и онкологическими диспансерами, которое будет с валидацией на международном уровне и авторы статьи приглашают к сотрудничеству всех заинтересованных лиц.

*Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № НК14-04-31633\15 и поддержана программой повышения конкурентоспособности Национального исследовательского Томского государственного университета.*

1. Scagliotti G.V., Pastorino U., Vansteenkiste J.F., Spaggiari L., Facciolo F., Orlowski T.M., Maiorino L., Hetzel M., Leschner M., Visscher-Grul C. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2: 172–178.
2. Vansteenkiste J., De Ruyscher D., Eberhardt W., Lim E., Senan S., Felip E., Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol* 2013; 241.
3. Depierre A., Westeel V., Jacoulet P. Preoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 2: 119–127.

4. *Felip E., Massuti B., Alonso G., González-Larriba J., Camps C., Isla D., Costas E., Sánchez J., Griesinger F., Rosell R.* Surgery (S) alone, preoperative (preop) paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy followed by S, or S followed by adjuvant (adj) PC chemotherapy in early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of the NATCH multicenter, randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 7500.
5. *Lan J., Huang H.-Y., Lee S.-W., Chen T.-J., Tai H.-C., Hsu H.-P., Chang K.-Y., Li C.-F.* TOP2A overexpression as a poor prognostic factor in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Tum Biol* 2014; 35: 1: 179–187.
6. *Wei C.H., Gorgan T.R., Elashoff D.A., Hines O.J., Farrell J.J., Donahue T.R.* A meta-analysis of gemcitabine biomarkers in patients with pancreatico-biliary cancers. *Pancreas* 2013; 42: 8.
7. *Shatokhina S.N., Zakharova N.M., Dedova M.G., Sambulov V.I., Shabalin V.N.* Morphological marker of tumor progression in laryngeal cancer. *Voprosy onkologii* 2013; 59: 2: 66–70.
8. *Fung K.L., Tepede A.K., Pluchino K.M., Pouliot L.M., Pixley J.N., Hall M.D., Gottesman M.M.* Uptake of compounds that selectively kill multidrug-resistant cells: the copper transporter SLC31A1 (CTR1) increases cellular accumulation of the thiosemicarbazone NSC73306. *Mol Pharmacut* 2014; 11: 8: 2692–2702.
9. *Li J., Li Z.N., Du Y.J., Li X.Q., Bao Q.L., Chen P.* Expression of MRP1, BCRP, LRP, and ERCC1 in advanced non-small-cell lung cancer: correlation with response to chemotherapy and survival. *Clin Lung Cancer* 2009; 10: 6: 414–421.
10. *Kalikaki A., Voutsina A., Koutsopoulos A., Papadaki C., Sfakianaki M., Yachnakis E., Xyrafas A., Kotsakis A., Agelaki S., Souglakos J.* ERCC1 SNPs as potential predictive biomarkers in non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Cancer Investigat* 2015.
11. *De Dosso S., Zanellato E., Nucifora M., Boldorini R., Sonzogni A., Biffi R., Fazio N., Bucci E., Beretta O., Crippa S.* ERCC1 predicts outcome in patients with gastric cancer treated with adjuvant cisplatin-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 72: 1: 159–165.
12. *Park K.W., Jung E.-S., Kim D.-G., Yoo Y.-K., Hong T.-H., Lee I.S., Koh Y.H., Kim J.-H., Lee M.A.* ERCC1 can be a prognostic factor in hilar cholangiocarcinoma and extrahepatic bile duct cancer, but not in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Res Treat* 2013; 45: 1: 63–69.
13. *Yuanming L., Lineng Z., Baorong S., Junjie P., Sanjun C.* BRCA1 and ERCC1 mRNA levels are associated with lymph node metastasis in Chinese patients with colorectal cancer. *BMC Cancer* 2013; 13: 1: 103.
14. *Yan D., Wei P., An G., Chen W.* Prognostic potential of ERCC1 protein expression and clinicopathologic factors in stage III/N2 non-small cell lung cancer. *J Cardiothorac Surg* 2013; 8: 149.
15. *Tiseo M., Bordi P., Bortesi B., Boni L., Boni C., Baldini E., Grossi F., Recchia F., Zanelli F., Fontanini G.* ERCC1/BRCA1 expression and gene polymorphisms as prognostic and predictive factors in advanced NSCLC treated with or without cisplatin. *Brit J Cancer* 2013; 108: 8: 1695–1703.
16. *Han Y., Wang X.-B., Xiao N., Liu Z.-D.* mRNA expression and clinical significance of ERCC1, BRCA1, RRM1, TYMS and TUBB3 in postoperative patients with non-small cell lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 5: 2987–2990.
17. *Bepler G., Williams C., Schell M.J., Chen W., Zheng Z., Simon G., Gadjeel S., Zhao X., Schreiber F., Brahmer J.* Randomized international phase III trial of ERCC1 and RRM1 expression-based chemotherapy versus gemcitabine/carboplatin in advanced non-small-cell lung Cancer. *J Clin Oncol* 2013; JCO. 2012.46. 9783.
18. *Olaussen K.A., Dunant A., Fouret P., Brambilla E., André F., Haddad V., Taranchon E., Filipits M., Pirker R., Popper H.H.* DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *New England J Med* 2006; 355: 10: 983–991.
19. *Kaira K., Takahashi T., Murakami H., Shukuya T., Kenmotsu H., Ono A., Naito T., Tsuya A., Nakamura Y., and Endo M.* The role of  $\beta$ III-tubulin in non-small cell lung cancer patients treated by taxane-based chemotherapy. *Intern J Clin Oncol* 2013; 18: 3: 371–379.
20. *Leng X.-F., Chen M.-W., Xian L., Dai L., Ma G.-Y., Li M.-H.* Combined analysis of mRNA expression of ERCC1, BAG-1, BRCA1, RRM1 and TUBB3 to predict prognosis in patients with non-small cell lung cancer who received adjuvant chemotherapy. *J Exp Clin Cancer Res* 2012; 31: 1: 25.
21. *Reiman T., Lai R., Veillard A., Paris E., Soria J., Rosell R., Taron M., Graziano S., Kratzke R., Seymour L.* Cross-validation study of class III beta-tubulin as a predictive marker for benefit from adjuvant chemotherapy in resected non-small-cell lung cancer: analysis of four randomized trials. *Ann Oncol* 2011; 33.
22. *Levallet G., Bergot E., Antoine M., Creveuil C., Santos A.O., Beau-Faller M., De Fraipont F., Brambilla E., Levallet J., Morin F.* High TUBB3 expression, an independent prognostic marker in patients with early non-small cell lung cancer treated by preoperative chemotherapy, is regulated by K-Ras signaling pathway. *Mol Cancer Therapeut*. 2012; 11: 5: 1203–1213.
23. *Jakobsen J.N., Santoni-Rugiu E., Sorensen J.B.* Use of TUBB3 for patient stratification and prognosis in lung cancer. *Lung Cancer* 2015; 4: 2: 97–110.
24. *Ritzel M.W., Ng A.M., Yao S.Y., Graham K., Loewen S.K., Smith K.M., Ritzel R.G., Mowles D.A., Carpenter P., Chen X.-Z.* Molecular identification and characterization of novel human and mouse concentrative Na<sup>+</sup>-nucleoside cotransporter proteins (hCNT3 and mCNT3) broadly selective for purine and pyrimidine nucleosides (system cib). *J Biol Chem* 2001; 276: 4: 2914–2927.
25. *Oguri T., Achiwa H., Sato S., Bessho Y., Takano Y., Miyazaki M., Muramatsu H., Maeda H., Niimi T., Ueda R.* The determinants of sensitivity and acquired resistance to gemcitabine differ in non-small cell lung cancer: a role of ABCC5 in gemcitabine sensitivity. *Mol Cancer Therapeut* 2006; 5: 7: 1800–1806.
26. *Heinemann V., Xu Y.-Z., Chubb S., Sen A., Hertel L.W., Grindey G.B., Plunkett W.* Cellular elimination of 2', 2'-difluorodeoxycytidine 5'-triphosphate: a mechanism of self-potentiation. *Cancer Res* 1992; 52: 3: 533–539.
27. *Plunkett W., Huang P., Xu Y.-Z., Heinemann V., Grunewald R., Gandhi V.* Gemcitabine: metabolism, mechanisms of action, and self-potentiation. In: *Seminars in oncology*. 1995.
28. *Liu Z.-Q., Han Y.-C., Zhang X., Chu L., Fang J.-M., Zhao H.-X., Chen Y.-J., Xu Q.* Prognostic value of human equilibrative nucleoside transporter in pancreatic cancer receiving gemcitabine-based chemotherapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: 1: 87–103.
29. *Farrell J.J., Elsaieh H., Garcia M., Lai R., Ammar A., Regine W.F., Abrams R., Benson A.B., Macdonald J., Cass C.E.* Human equilibrative nucleoside transporter levels predict response to gemcitabine in patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009; 136: 1: 187–195.
30. *Ward J.L., Sherali A., Mo Z.-P., Tse C.-M.* Kinetic and pharmacological properties of cloned human equilibrative nucleoside transporters, ENT1 and ENT2, stably expressed in nucleoside transporter-deficient PK15 cells ENT2 exhibits a low affinity for guanosine and cytidine but a high affinity for inosine. *J Biol Chem* 2000; 275: 12: 8375–8381.
31. *Hagmann W., Jesnowski R., Faissner R., Guo C., Löhr J.M.* ATP-binding cassette C transporters in human pancreatic carcinoma cell lines: upregulation in 5-fluorouracil-resistant cells. *Pancreatology* 2009; 9: 1: 136–144.
32. *Longley D.B., Harkin D.P., Johnston P.G.* 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 5: 330–338.
33. *Yu Y., Ding S., Liang Y., Zheng Y., Li W., Yang L., Zheng X., Jiang J.* Expression of ERCC1, TYMS, TUBB3, RRM1 and TOP2A in patients with esophageal squamous cell carcinoma: A hierarchical clustering analysis. *Exper Ther Med* 2014; 7: 6: 1578–1582.
34. *Aoki Y., Sakogawa K., Hihara J., Emi M., Hamai Y., Kono K., Shi L., Sun J., Kitao H., Ikura T.* Involvement of ribonucleotide reductase-M1 in 5-fluorouracil-induced DNA damage in esophageal cancer cell lines. *Intern J Oncol* 2013; 42: 6: 1951–1960.
35. *Trahtenberg A.H., Kolbanov K.I.* Lung cancer. *Atmosphere Pulmonol Allergol* 2008; 4: 3–9.
36. *Chissov V.I., Dar'jalova S.L.* Oncology (clinical guidelines). M.: Gjeotar-Media; 2006; 638.
37. *Kim B., Fatayer H., Hanby A.M., Horgan K., Perry S.L., Valleley E.M., Verghese E.T., Williams B.J., Thorne J.L., Hughes T.A.* Neoadjuvant chemotherapy induces expression levels of breast cancer resistance protein that predict disease-free survival in breast cancer. *PLoS One* 2013; 8: 5: 627–666.
38. *Iusuf D., Teunissen S.F., Wagenaar E., Rosing H., Beijnen J.H., and Schinkel A.H.* P-glycoprotein (ABCB1) transports the primary active tamoxifen metabolites endoxifen and 4-hydroxytamoxifen and restricts their brain penetration. *J Pharmacol Exper Ther* 2011; 337: 3: 710–717.
39. *Jeiri I.* Functional significance of genetic polymorphisms in P-glycoprotein (MDR1, ABCB1) and breast cancer resistance protein (BCRP, ABCG2). *Drug Metab Pharmacokinet* 2012; 27: 1: 85–105.
40. *Buenoe R., Farber D., D'ami T.A., Demmyá M., Steven J., Feigenbergá M., Frederic W., and Krisd G.* Non-small cell lung cancer. *Recom Diagn Treat Lung Cancer*. 2006; 2: 42–70.
41. *Litman T., Druley T., Stein W., Bates S.* From MDR to MXR: new understanding of multidrug resistance systems, their properties and clinical significance. *Cellul Mol Life Scien CMSL*. 2001; 58: 7: 931–959.
42. *Leith C.P., Kopecky K.J., Chen I.-M., Eijdem L., Slovak M.L., Mcconnell T.S., Head D.R., Weick J., Grever M.R., Appelbaum F.R.* Frequency and clinical significance of the expression of the multidrug resistance proteins MDR1/P-glycoprotein, MRP1, and LRP in acute myeloid leukemia. A Southwest Oncology Group Study Blood 1999; 94: 3: 1086–1099.
43. *Amiri-Kordestani L., Basseville A., Kurdziel K., Fojo A.T., Bates S.E.* Targeting MDR in breast and lung cancer: discriminating its potential importance from the failure of drug resistance reversal studies. *Drug Res Updates* 2012; 15: 1: 50–61.
44. *Tang S.C., Lankheet N.A., Poller B., Wagenaar E., Beijnen J.H., Schinkel A.H.* P-glycoprotein (ABCB1) and breast cancer resistance protein

- (ABCG2) restrict brain accumulation of the active sunitinib metabolite N-desethyl sunitinib. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2012; 341: 1: 164–173.
45. Tsurutani J., Nitta T., Hirashima T., Komiya T., Uejima H., Tada H., Syunichi N., Tohda A., Fukuoka M., Nakagawa K. Point mutations in the topoisomerase I gene in patients with non-small cell lung cancer treated with irinotecan. *Lung Cancer* 2002; 35: 3: 299–304.
  46. Kanzawa F., Sugimoto Y., Minato K., Kasahara K., Bungo M., Nakagawa K., Fujiwara Y., Liu L.F., Saito N. Establishment of a camptothecin analogue (CPT-11)-resistant cell line of human non-small cell lung cancer: characterization and mechanism of resistance. *Cancer Res* 1990; 50: 18: 5919–5924.
  47. Nygård S.B., Christensen J.J., Nielsen S.L., Nielsen H.J., Brünnér N., Spindler K.-L.G. Assessment of the topoisomerase I gene copy number as a predictive biomarker of objective response to irinotecan in metastatic colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 2013; 49: 1: 84–91.
  48. Kümler I., Balslev E., Stenvang J., Brünnér N., Nielsen D. A phase II study of weekly irinotecan in patients with locally advanced or metastatic HER2-negative breast cancer and increased copy numbers of the topoisomerase 1 (TOP1) gene: a study protocol. *BMC Cancer* 2015; 15: 1: 78.
  49. Grunnet M., Calatayud D., Schultz N.A., Hasselby J.P., Mau-Sørensen M., Brünnér N., Stenvang J. TOP1 gene copy numbers are increased in cancers of the bile duct and pancreas. *Scand J Gastroenterol* 2015; 0: 1–10.
  50. Vulsteke C., Lambrechts D., Dieudonné A., Hatse S., Brouwers B., Van Brussel T., Neven P., Belmans A., Schöffski P., Paridaens R. Genetic variability in the multidrug resistance associated protein-1 (ABCC1/MRP1) predicts hematological toxicity in breast cancer patients receiving (neo-) adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide (FEC). *Ann Oncol* 2013; 24: 6: 1513–1525.
  51. Lacave R., Coulet F., Ricci S., Touboul E., Flahault A., Rateau J., Cesari D., Lefranc J., Bernaudin J. Comparative evaluation by semiquantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of MDR1, MRP and GSTP gene expression in breast carcinomas. *Brit J Cancer* 1998; 77: 5: 694.
  52. Korman D.B. Fundamentals of anticancer chemotherapy. M.: Practical medicine; 2006; 512.
  53. Leivonen S.-K., Rokka A., Östling P., Kohonen P., Corthals G.L., Kallioniemi O., Perälä M. Identification of miR-193b targets in breast cancer cells and systems biological analysis of their functional impact. *Mol Cell Prot* 2011; 10: 7: 110.
  54. Litviakov N.V., Garbukov E.Yu., Slonimskaya E.M., Tsyananov M.M., Denisov E.V., Vtorushin S.V., Christenko K.Yu., Zavyalova M.V., Cherdynseva N.V. Correlation of metastasis-free survival in breast cancer patients and an expression vector of multidrug resistance genes in tumor during neoadjuvant chemotherapy. *Voprosy Onkologii*. 2013; 3: 59: 334–340.
  55. Litviakov N.V. Gradient phenomenon of multidrug resistance gene expression in breast cancer. *Siber J Oncol* 2013; 4: 58: 5–11.
  56. Abuhammad S., Zihlif M. Gene expression alterations in doxorubicin resistant MCF7 breast cancer cell line. *Genomics* 2013; 101: 4: 213–220.
  57. Durbecq V., Paesmans M., Cardoso F., Desmedt C., Di Leo A., Chan S., Friedrichs K., Pinter T., Van Belle S., Murray E. Topoisomerase-II-expression as a predictive marker in a population of advanced breast cancer patients randomly treated either with single-agent doxorubicin or single-agent docetaxel. *Mol Cancer Ther* 2004; 3: 10: 1207–1214.
  58. Orlando L., Del Curto B., Gandini S., Ghisini R., Pietri E., Torrisi R., Balduzzi A., Cardillo A., Dellapasqua S., Veronesi P. Topoisomerase II-gene status and prediction of pathological complete remission after anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in endocrine non-responsive Her2/neu-positive breast cancer. *The Breast* 2008; 17: 5: 506–511.
  59. Miyoshi Y., Kurosumi M., Kurebayashi J., Matsuura N., Takahashi M., Tokunaga E., Egawa C., Masuda N., Kono S., Morimoto K. Predictive factors for anthracycline-based chemotherapy for human breast cancer. *Breast Cancer* 2010; 17: 2: 103–109.
  60. Kawachi K., Sasaki T., Murakami A., Ishikawa T., Kito A., Ota I., Shimizu D., Nozawa A., Nagashima Y., Machinami R. The topoisomerase II alpha gene status in primary breast cancer is a predictive marker of the response to anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy. *Pathol-Res Pract* 2010; 206: 3: 156–162.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Цыганов М. М. — аспирант, Томский НИИ онкологии, Томск

Родионов Е. О. — аспирант, Томский НИИ онкологии, Томск

Миллер С. В. — д. м. н., Томский НИИ онкологии, Томск  
 Литвиаков Н. В. — д. б. н., Томский НИИ онкологии, Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск