

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ МОНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В
ОПУХОЛИ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО**

И.В. Дерюшева, М.М. Цыганов, Е.О. Родионов

Научный руководитель: к.б.н. М.М. Цыганов

Научно-исследовательский институт онкологии,

Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,

Россия, г. Томск, пер. Кооперативный 5, 634050

E-mail: Irkin_097@mail.ru

**PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF MONORESISTANCE GENE EXPRESSION IN THE
TUMORS OF PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER**

I.V. Deryusheva, M.M. Tsyganov, E.O. Rodionov

Scientific Supervisor: Ph.D. M.M. Tsyganov

Cancer Research Institute,

Tomsk National Research Medical Center of Russian Academy of Sciences,

Russia, Tomsk, Kooperativny Street, 5, 634050

E-mail: Irkin_097@mail.ru

Abstract. *A significant role in the development of lung tumor resistance to drug therapy play so called mono resistance genes that determine resistance/sensitivity of tumor cells to distinct chemotherapeutic agents, they include BRCA1, RRM1, ERCC1, TOP1, TOP2a, TUBB3, TYMS, ABCC5 genes. It is shown that the use of these biomarkers as criteria to appoint the adequate postoperative chemotherapy is associated with the forecast. However in the course of neoadjuvant chemotherapy change the expression profile of these genes can occur, which can lead to misinterpretation of results. In this regard perspective is the development of new relevant prognostic factors, which take into account occurred molecular genetic alterations in lung tumors after preoperative therapy. We presented the results of the combined treatment of 52 patients with NSCLC IIA - IIIB stage, based on the analysis of chemotherapy resistance/sensitivity gene expression for appointment the suitable drugs. As a result, we have shown that expression of ERCC1, TUBB3, RRM1, ABCC5 and TYMS genes are the prognostic factor in the lung tumor after neoadjuvant chemotherapy.*

Актуальность. На сегодняшний день результаты хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) II-III стадии остаются неудовлетворительными, а 5-летняя выживаемость составляет лишь 19–24% [1, 2]. Основываясь на этих данных, все чаще стала применяться системная, и в частности, неoadъювантная химиотерапия (НХТ). В недавних клинических исследованиях было установлено, что назначение НХТ в дополнение к хирургическому лечению позволяет значительно улучшить показатели общей и безрецидивной выживаемости пациентов, включая пациентов с III стадией [3]. Существенная роль в формировании резистентности/чувствительности опухолевых клеток к отдельным химиопрепаратам принадлежит генам монорезистентности. В настоящее время, при раке легкого охарактеризованы следующие гены: *BRCA1, RRM1, ERCC1, TOP1, TOP2a, TUBB3, TYMS, ABCC5* [4, 5]. Данные биомаркеры важны для использования в персонализации терапии при НМРЛ [6]. В этой связи актуальным является разработка новых прогностических факторов, которые учитывали бы

произошедшие изменения в опухоли легкого при проведении НХТ. Перспективными в этом отношении маркерами представляются гены монорезистентности, поскольку их экспрессия патофизиологически связана с ответом на тот или иной препарат посредством участия в метаболизме препаратов в клетках опухоли, трансмембранном транспорте, взаимодействии с мишенью, механизмах реализации апоптоза и репарации [6]. **Цель работы:** Оценка прогностической значимости уровня экспрессии генов монорезистентности у больных немелкоклеточным раком легкого после неoadъювантной химиотерапии.

Материал и методы. В исследование включены 52 больных НМРЛ IIА – IIIВ стадии, центральной или периферической локализации с морфологически верифицированным диагнозом, которые находились на лечении в клинике НИИ онкологии Томского НИМЦ. Все они получали 2 курса неoadъювантной химиотерапии по схеме винорелбин/карбоплатин. После НХТ пациентам проводилась операция в объеме пневмонэктомии или лобэктомии, затем адъювантная химиотерапия. В качестве исследуемого материала был использован операционный материал нормальной и опухолевой ткани легкого после НХТ. РНК выделяли из 52 парных образцов нормальной ткани легкого и опухоли с помощью набора RNeasy Plus mini Kit (Qiagen, Germany). Уровень экспрессии генов *RRM1*, *ERCC1*, *TOP1*, *TOP2α*, *TYMS*, *ABCC5*, *TUBβ3*, *BRCA1*, *GSTP1* оценивали при помощи количественной обратной-транскриптазной ПЦР в режиме реального времени относительно нормальной ткани легких. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 8.0» (StatSoft Inc., США). Для проверки гипотезы о значимости различий между исследуемыми группами использовали критерий Вилкоксона-Манна-Уитни, Для анализа безрецидивной выживаемости использовались кривые выживаемости, построенные по методу Каплана-Майера.

Результаты. В результате исследования было установлено, что экспрессия генов монорезистентности слабо коррелирует с основными клинико-морфологическими параметрами заболевания. В общей группе из 52 обследованных пациентов отдаленные метастазы и рецидивы развились у 16 (31%) больных в сроки 2–34 месяца от момента постановки диагноза. Однолетняя безрецидивная выживаемость составила 74,4%, 2-летняя – 60,6%, 3-летняя – 48%.

Таблица 1

Уровень экспрессии генов монорезистентности в опухоли после НХТ в зависимости от наличия гематогенных метастазов

Ген	Гематогенные метастазы и рецидивы		
	Наличие (n = 16)	Отсутствие (n = 36)	p-value
<i>RRM1</i>	0,65±0,11	0,52±0,07	0,2593
<i>ERCC1</i>	0,39±0,07	0,28±0,10	0,0068
<i>ABCC5</i>	1,02±0,18	1,43±0,40	0,5976
<i>GSTP1</i>	0,41±0,09	0,72±0,16	0,5856
<i>TOP1</i>	0,36±0,09	0,48±0,18	0,5156
<i>TOP2A</i>	1,78±0,53	2,30±0,75	0,4162
<i>TYMS</i>	0,46±0,13	0,91±0,24	0,5355
<i>TUBB3</i>	1,52±0,62	3,53±0,83	0,0218
<i>BRCA</i>	0,29±0,13	0,58±0,23	0,5541

В группе пациентов с наличием гематогенных метастазов и рецидивов уровень экспрессии *ERCC1* статистически значимо выше, по сравнению с группой без метастазов и рецидивов. Противоположный результат показан для гена *TUBB3*, низкий уровень его экспрессии связан с метастазированием (Таблица

1). С использованием метода Каплана-Майера было показано, что при полном отсутствии в опухоли легкого после НХТ экспрессии гена *ERCC1* безрецидивная выживаемость составила 95% против 42% у пациентов при наличии любого уровня экспрессии данного гена больше 0. Подобный результат был получен нами для гена *RRM1*, являющегося маркером чувствительности к гемцитабину [6]. Низкий уровень экспрессии (менее 0,5) сопряжен с высокими показателями выживаемости, тогда как высокий уровень является маркером плохого прогноза. Как оказалось, экспрессия двух других маркеров чувствительности к гемцитабину *TYMS* и *ABCC5* [6] не связана с прогнозом заболевания. Тем не менее, с показателями безрецидивной выживаемости был сопряжен паттерн экспрессии трех генов, определяющих чувствительность к гемцитабину: *RRM1*, *ABCC5* и *TYMS* (группа RAT). Было установлено, что при сочетании повышенной экспрессии (более 0,5) любых двух или всех генов группы RAT, показатели безрецидивной выживаемости составили 22%. Полученный результат свидетельствует о целесообразности оценки экспрессии нескольких маркеров. Также было показано, что отсутствие экспрессии гена *ERCC1* является независимым от экспрессии других генов прогностическим фактором. При нулевом уровне *ERCC1* в опухоли легкого независимо от высокого ($RAT > 0,5$) или низкого ($RAT < 0,5$) уровня генов *RRM1*, *ABCC5* и *TYMS* отмечается высокая безрецидивная выживаемость (100% и 92%, соответственно), метастазы были отмечены только у 1 из 12 больных. В то же время в группе пациентов с наличием повышенной экспрессии генов *RRM1*, *ABCC5*, *TYMS* и *ERCC1* метастазы наблюдались у 12 из 20 больных (60%).

Выводы. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о прогностической значимости экспрессии генов монорезистентности: *ERCC1*, *TUBB3*, *RRM1*, *ABCC5* и *TYMS* в опухоли легкого после НХТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Трахтенберг А.Х. и Колбанов К.И. Рак легкого // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2008. - №4. - С.3-9.
2. Goldstraw, P., Crowley, J., Chansky, K., Giroux, D.J., Groome, P.A., Rami-Porta, R., Postmus, P.E., Rusch, V., Sobin, L. (2007). The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *Journal of Thoracic Oncology*. no. 2, pp. 706-714.
3. Song, W.A., Zhou, N.K., Wang, W., Chu, X.Y., Liang, C.Y., Tian, X.D., Guo, J.T., Liu, X., Liu, Y., Dai, W.M. (2010). Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials. *Journal of Thoracic Oncology*. no. 5, pp. 510-516.
4. Shatokhina, S.N., Zakharova, N.M., Dedova, M.G., Sambulov, V.I., Shabalin, V.N. (2013). Morphological marker of tumor progression in laryngeal cancer. *Voprosy onkologii*. no. 59, pp. 66-70.
5. Wei, C.H., Gorgan, T.R., Elashoff, D.A., Hines, O.J., Farrell, J.J., Donahue, T.R. (2013). A meta-analysis of gemcitabine biomarkers in patients with pancreatico-biliary cancers. *Pancreas*. no 42, pp. 1-16.
6. Цыганов М.М., Родионов Е.О., Миллер С.В., Литвяков Н.В. Обоснование использования экспрессионных маркеров для персонализации химиотерапии рака легкого // Антибиотики и химиотерапия. - 2014. - Т. 60(9-10). - С. 38-45.