

## ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Е.О. Родионов<sup>1</sup>, С.В. Миллер<sup>1</sup>, М.М. Цыганов<sup>1,3</sup>, О.В. Черемисина<sup>1</sup>,  
С.А. Тузиков<sup>1,2</sup>, Н.В. Литвяков<sup>1,3</sup>, И.Г. Фролова<sup>1</sup>, С.А. Величко<sup>1</sup>,  
П.И. Лукьяненко<sup>4</sup>, Т.В. Полищук<sup>1</sup>

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

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск<sup>2</sup>

Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск<sup>3</sup>

Томский НИИ кардиологии, г. Томск<sup>4</sup>

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: scorpion1612@list.ru<sup>1</sup>

### Аннотация

Представлено клиническое наблюдение комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого с назначением персонализированной адъювантной химиотерапии. В качестве предиктивных маркеров используется уровень экспрессии в опухолевой ткани легкого генов монорезистентности ABCC5, RRM1, ERCC1, TOP1, TOP2a, TUBB3 и TYMS после предоперационной химиотерапии. Данный случай свидетельствует о целесообразности оценки экспрессии генов монорезистентности до и после проведения предоперационной химиотерапии и имеет важное значение с точки зрения определения индивидуальной чувствительности опухоли к отдельным химиопрепаратам, что дает возможность планировать лечение конкретного больного.

**Ключевые слова:** комбинированное лечение, рак легкого, персонализированное лечение, гены монорезистентности, адъювантная химиотерапия.

Результаты хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) III стадии остаются неудовлетворительными, 5-летняя выживаемость составляет лишь 19–24 %, а используемая химиотерапия не дает существенного прироста выживаемости больных [1, 4]. Одной из причин недостаточной эффективности химиотерапии является отсутствие индивидуализированного выбора химиопрепаратов и тактики лечения конкретного больного, когда используются только стандартные клинические, прогностические и предсказательные критерии, не учитывающие чувствительность/резистентность опухоли больного к отдельным препаратам [5]. Чувствительность/резистентность опухолевых клеток к отдельным химиопрепаратам определяют гены монорезистентности. В этом плане для рака легкого описаны такие гены монорезистентности, как ABCC5, RRM1, ERCC1, TOP1, TOP2a, TUBB3 и TYMS. Экспрессию данных генов в опухолевой ткани легкого важно учитывать для персонализации лекарственной терапии НМРЛ [2, 6].

Приводим клиническое наблюдение индивидуализированного подхода к назначению адъювантной химиотерапии НМРЛ, в котором для назначения адъювантной химиотерапии в качестве предиктивных маркеров используется уровень экспрессии в опухолевой ткани легкого генов монорезистентности ABCC5, RRM1, ERCC1, TOP1, TOP2a, TUBB3 и TYMS до лечения и после предоперационной химиотерапии.

*Больной С., 55 лет, обратился в Томский НИИ онкологии 13.01.14 с жалобами на одышку смешанного характера при незначительной физической нагрузке, периодические боли тупого характера в грудной клетке слева, малопродуктивный кашель с вязкой мокротой светлого цвета. Считает себя больным с ноября 2013 г., когда появилась одышка и кашель; по месту жительства выполнена флюорография лишь 25.12.13, по результатам которой заподозрен рак левого легкого.*

*Больному в Томском НИИ онкологии проведено комплексное обследование, включающее*

общеклинические анализы, ЭКГ, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, надключичных лимфоузлов, эндосонографию органов средостения, видеогастроскопию, видеоbronхоскопию, компьютерную томографию органов грудной полости. По данным компьютерной томографии (14.01.14) – объем легких слева уменьшен за счет ателектаза язычковых сегментов; структура ателектаза неравномерная с расширением просвета бронхов и, вероятно, распадом легочной ткани; опухоль расположена в развилке верхне- и нижнедолевого бронхов, опухолевая инфильтрация распространяется на нижнедолевой бронх, вероятно, на главный, обтурирует язычковые бронхи, инфильтрирует нижнюю легочную вену, вероятно, перикард, левую ветвь легочной артерии и все долевого (рис. 1). По данным видеоbronхоскопии (13.01.14) – межсегментарная шпора S1-3 и нижняя стенка в/долевого бронха представлены бугристой опухолевой тканью; S3–4 визуализируется до субсегментов; S1–2 сужены до 1/2. Взята биопсия опухолевой ткани и фрагмент здоровой ткани бронха (с контралатеральной стороны), которые были помещены в пробирку с консервирующим раствором RNALater (Ambion, USA). Данных за отдаленное метастазирование получено не было.

На основании проведенного обследования пациенту был установлен диагноз: центральный рак верхнедолевого бронха слева с прорастанием перикарда и метастатическим поражением лимфоузлов средостения IIIA стадии  $T_3N_2M_0$ , гистология № 1363-70/14 + ИГХ от 20.01.14: плоскоклеточный рак низкой степени дифференцировки без ороговения.

До операции больному было проведено 2 неоадьювантные химиотерапии по схеме винорелбин/карбоплатин: винорелбин внутривенно в дозе

50 мг на 1-й и 8-й дни цикла в 13:00, во 2-й день, через 20 ч после введения винорелбина внутривенно капельно в 09:00 вводился карбоплатин в дозе 650 мг. Интервал между курсами химиотерапии составил 21 день.

При контрольном обследовании по данным видеоbronхоскопии и спиральной компьютерной томографии – эффект неоадьювантной химиотерапии расценен как стабилизация процесса. Осложнений химиотерапии не наблюдалось. На втором этапе комбинированного лечения 1.04.14 выполнена радикальная операция в объеме пневмонэктомии слева с резекцией перикарда и медиастинальной лимфодиссекцией. Макропрепарат – опухоль до 7 см в диаметре, инфильтрирует верхнюю легочную вену, верхняя доля в ателектазе (рис. 2).

Непосредственно после удаления препарата произведен забор материала для молекулярно-генетического исследования (опухолевая ткань, неизмененная ткань легкого и бронха). Ближайший послеоперационный период протекал без особенностей, швы сняты на 12-е сут после операции. Осложнений не наблюдалось.

По результатам гистологического исследования №7316-32/14 от 08.04.14 – плоскоклеточный рак низкой степени дифференцировки без ороговения с метастатическим поражением 1 из 3 лимфоузлов средостения, II степень лекарственного патоморфоза. Таким образом, послеоперационной диагноз остался прежним.

Выделение РНК из опухолевой ткани биопсийных и операционных образцов производилось с помощью набора Plus RNeasy mini Kit (Qiagen, Germany), уровень экспрессии генов монорезистентности оценивался при помощи количественной ПЦР в режиме реального времени (qPCR) по технологии TaqMan на амплификаторе RotorGene 6000, Corbett Research Australia. Ме-

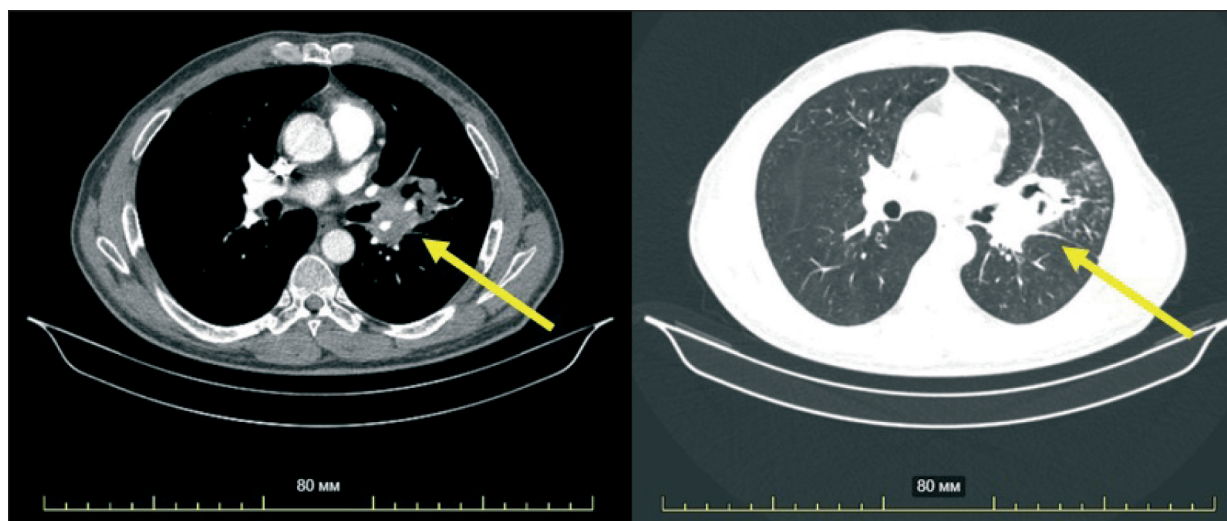


Рис. 1. СКТ. Опухоль (показана стрелкой) расположена в развилке верхне- и нижнедолевого бронхов слева, распространяется на нижнедолевой бронх, вероятно, на главный, обтурирует язычковые бронхи, инфильтрирует нижнюю легочную вену, левую ветвь легочной артерии



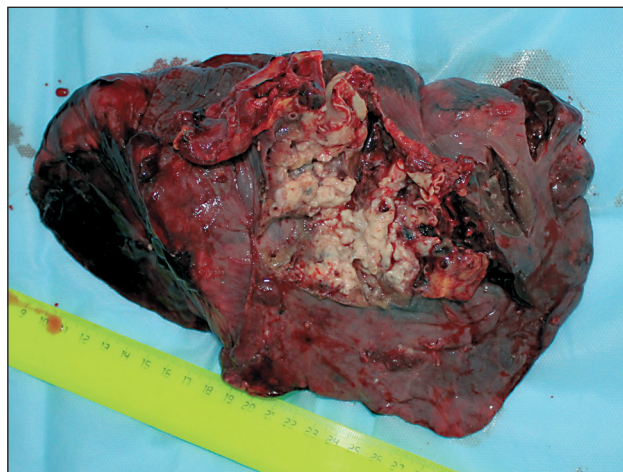


Рис. 2. Удаленное левое легкое. Опухоль в верхней доле до 7 см с распадом, инфильтрирует верхнюю легочную вену, дистальные отделы главного бронха

тодика проведения ПЦР и праймеры описаны в статье Е.Ю. Юмова и др. [3]. Были определены уровни экспрессии генов монорезистентности до лечения:  $RRM1=1,039$ ,  $TYMS=0,762$ ,  $ABCC5=0,570$ ,  $ERCC1=0$ ,  $TOP1=0,714$ ,  $TUBB3=2,012$ ,  $TOP2a=0,502$ .

По данным молекулярно-генетического анализа операционного материала зафиксировано снижение уровня экспрессии гена  $TUBB3=1,875$ , а также низкий уровень экспрессии  $TOP2a$  (0,673), что свидетельствовало о химиорезистентности к винорелбину и доксорубину соответственно. Резистентность к гемцитабину определяет высокий уровень экспрессии трех генов:  $RRM1$ ,  $TYMS$  и  $ABCC5$ . У больного С. после неоадьювантной химиотерапии в опухоли уровень экспрессии гена  $RRM1$  снизился и составил 0,758, уровень  $TYMS$  повысился до среднего уровня – 1,400, а экспрессия гена  $ABCC5$  увеличилась в два раза и составила 1,065, что свидетельствует о резистентности к гемцитабину. В опухоли после НАХТ обращало на себя внимание отсутствие экспрессии гена  $ERCC1$  (0) и экспрессия гена  $TOP1$  (0,916) на уровне неизменной ткани бронхов, что определяло чувствительность к препаратам платины и иринотекану соответственно.

По результатам анализа изменения уровней экспрессии генов монорезистентности пациенту

была показана химиотерапия по схеме иринотекан/карбоплатин. С 23.04.14 по 30.04.14 проведен 1 курс индивидуально назначенной адьювантной химиотерапии: иринотекан внутривенно, капельно в дозе 180 мг на 1-й и 8-й дни цикла (23.04.14, 30.04.14) в 13:00. Во 2-й день, через 20 ч после введения иринотекана, в 09:00 внутривенно капельно вводился карбоплатин в дозе 700 мг. С 21.05.14 по 28.05.14 и с 19.06.2014 по 26.06.2014 проведены 2-й и 3-й курсы адьювантной химиотерапии по аналогичной схеме. Интервал между курсами химиотерапии составил 21 день. Курсы неоадьювантной и адьювантной химиотерапии пациент перенес удовлетворительно, осложнений не наблюдалось, что позволило провести полный комплекс лечебных мероприятий в запланированные сроки. Больной выписан из клиники в удовлетворительном состоянии.

В последующем больной наблюдался в контрольные сроки через 1, 3, 6 и 9, 12 и 18 мес. Данные за прогрессирование заболевания, рецидив опухоли, отдаленное метастазирование не получены.

Таким образом, на сегодняшний день персонализация химиотерапии остается важной и актуальной проблемой для немелкоклеточного рака легкого, решение которой может способствовать значительному повышению эффективности терапии НМРЛ. Как было показано во многих исследованиях, гены монорезистентности являются важными предиктивными маркерами для персонализации химиотерапии больным раком легкого [3].

Предлагаемым способом комбинированного лечения в настоящее время пролечено 23 больных раком легкого III стадии. Расчетные показатели годичной безрецидивной выживаемости больных, по сравнению с контрольной группой больных НМРЛ III стадии, в которой проводилось комбинированное лечение с эмпирическим назначением химиотерапии, возросли приблизительно на 20 %, что говорит об эффективности предложенного метода комбинированного лечения ( $\chi^2=3,22$ ;  $p=0,073$ ). Полученные результаты имеют важное значение с точки зрения определения индивидуальной чувствительности опухоли к отдельным химиопрепаратам, что дает возможность планировать лечение конкретного больного.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И. Рак легкого. М., 2012. 176 с.
2. Шатохина С.Н., Захарова Н.М., Дедова М.Г., Самбулов В.И., Шабалин В.Н. Морфологический маркер прогрессии новообразования при раке гортани // Вопросы онкологии. 2013. Т. 59, № 2. С. 66–70.
3. Юмов Е.Л., Цыганов М.М., Литвяков Н.В., Полищук Т.В., Миллер С.В., Родионов Е.О., Тузиков С.А. Экспрессия генов множественной лекарственной устойчивости и монорезистентности при немелкоклеточном раке легкого // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 1. С. 16–22.
4. Goldstraw P., Crowley J., Chansky K., Giroux D.J., Groome P.A., Rami-Porta R., Postmus P.E., Rusch V., Sobin L. 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 // J. Thorac. Oncol. 2007. Vol. 2. P. 706–714.

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 // Tumor Biol. 2014. Vol. 35 (1). P. 179–187. doi: 10.1007/s13277-013-1022-6.

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 pancreatic-biliary cancers // Pancreas. 2013. 42 (8). P. 1303–1310. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182a23ae4.

Поступила 17.12.16

Принята в печать 29.03.16

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Родионов Евгений Олегович**, аспирант торако-абдоминального отделения, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: scorpion1612@list.ru. SPIN-код: 7650-2129.

**Миллер Сергей Викторович**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник торако-абдоминального отделения, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: miller\_sv@sibmail.com. SPIN-код: 6510-9849.

**Цыганов Матвей Михайлович**, младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Томский НИИ онкологии; младший научный сотрудник лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Национальный исследовательский Томский государственный университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: tsyganovmm@ya.ru. SPIN-код: 1253-0240.

**Черемисина Ольга Владимировна**, доктор медицинских наук, руководитель эндоскопического отделения, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9579-2691.

**Тузиков Сергей Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий торако-абдоминальным отделением, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: TuzikovSA@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5662-6431.

**Литвяков Николай Васильевич**, доктор биологических наук, заведующий лабораторией онковирусологии, Томский НИИ онкологии; старший научный сотрудник, Национальный исследовательский Томский государственный университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: nvlitv72@yandex.ru. SPIN-код: 2546-0181.

**Фролова Ирина Георгиевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением лучевой диагностики, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: frolovaig@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9800-9777.

**Величко Светлана Андреевна**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). SPIN-код: 3424-1996.

**Лукьяненко Павел Иванович**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, лаборатория МРТ, НИИ кардиологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: Lukans@yandex.ru. SPIN-код: 8861-6301.

**Полищук Татьяна Владимировна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник торако-абдоминального отделения, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация).

**Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить**

## PERSONALIZED APPROACH TO POSTOPERATIVE CHEMOTHERAPY IN THE COMBINED MODALITY TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER (CLINICAL CASE)

**E.O. Rodionov<sup>1</sup>, S.V. Miller<sup>1</sup>, M.M. Tsyganov<sup>1,3</sup>, O.V. Cheremisina<sup>1</sup>, S.A. Tuzikov<sup>1,2</sup>, N.V. Litvyakov<sup>1,3</sup>, I.G. Frolova<sup>1</sup>, S.A. Velichko<sup>1</sup>, P.I. Lukyanenok<sup>4</sup>, T.V. Polishchuk<sup>1</sup>**

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk<sup>1</sup>

Siberian State Medical University, Tomsk<sup>2</sup>

Tomsk State University, Tomsk<sup>3</sup>

Cardiology Research Institute, Tomsk<sup>4</sup>

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia, e-mail: scorpion1612@list.ru<sup>1</sup>

### Abstract

We present a clinical case of non-small cell lung cancer treated with personalized adjuvant chemotherapy. The expression levels of drug resistance genes, such as ABCC5, RRM1, ERCC1, TOP1, TOP2a, TUBB3 and TYMS in tumor tissue from non-small cell lung cancer were used as predictive markers. This case shows the usefulness of determination of the expression of drug resistance genes before and after preoperative chemotherapy, and it is important in terms of determining the individual sensitivity of the tumor to chemotherapy drugs, thus allowing the treatment plan for the individual patient to be tailored.

**Key words:** combination therapy, lung cancer, an individual approach, drug resistance genes, adjuvant chemotherapy.

### REFERENCES

1. Trahtenberg A.H., Kolbanov K.I. Lung Cancer. M., 2012. 176 p. [in Russian]
2. 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. Vol. 59 (2). P. 66–70. [in Russian]

3. Jumov E.L., Cyganov M.M., Litvyakov N.V., Polishchuk T.V., Miller S.V., Rodionov E.O., Tuzikov S.A. Gene expression of multidrug resistance in non-small cell lung cancer // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2014. № 1. P. 16–22. [in Russian]
4. Goldstraw P., Crowley J., Chansky K., Giroux D.J., Groome P.A., Rami-Porta R., Postmus P.E., Rusch V., Sobin L. 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 // *J Thorac Oncol*. 2007. Vol. 2. P. 706–714.

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 // *Tumor Biology*. 2014. Vol. 35 (1). P. 179–187. doi: 10.1007/s13277-013-1022-6.

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. Vol. 42 (8). P. 1303–1310. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182a23ae4.

Received 17.12.15

Accepted 29.03.16

#### ABOUT THE AUTHORS

**Rodionov Evgeny O.**, Postgraduate of Thoracal and Abdominal Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: scorpion1612@list.ru. SPIN- code: 7650-2129.

**Miller Sergey V.**, MD, DSc, Leading Researcher, Thoracal and Abdominal Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: miller\_sv@sibmail.com. SPIN- code: 6510-9849.

**Tsyganov Matvey M.**, Junior Researcher, Laboratory of Viral Oncology, Tomsk Cancer Research Institute; Junior Researcher, Laboratory of Cellular and Molecular translational biomedicine, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: TsyganovMM@yandex.ru. SPIN-code: 1253-0240.

**Cheremisina Olga V.**, MD, DSc, Head of Endoscopy Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9579-2691.

**Tuzikov Sergey A.**, MD, DSc, Professor, Head of Thoracal and Abdominal Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: TuzikovSA@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 5662-6431.

**Litviakov Nikolay V.**, DSc, Head of Laboratory of Viral Oncology, Tomsk Cancer Research Institute; Senior Researcher, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: nvlitv72@yandex.ru. SPIN-code: 2546-0181.

**Frolova Irina G.**, MD, Professor, Head of Diagnostic Imaging Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: FrolovaIG@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9800-9777

**Velichko Svetlana A.**, MD, Professor, Principal Researcher, Diagnostic Imaging Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). SPIN-code: 3424-1996.

**Lukyanenok Pavel I.**, MD, DSc., Senior Researcher, MRI laboratory, Cardiology Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: Lukans@yandex.ru. SPIN-code: 8861-6301.

**Polishchuk Tatyana V.**, MD, PhD, Researcher, Thoracal and Abdominal Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation).

**Authors declare lack of the possible conflicts of interests**