

А. И. Шевченко, А. П. Колесник, А. В. Каджоян, В. А. Кузьменко

Факторы химиорезистентности при немелкоклеточном раке лёгкого

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: немелкоклеточный рак лёгкого, химиотерапия, химиорезистентность.

Рак лёгкого занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в Украине и в мире. У более чем 70% пациентов выявляются поздние стадии заболевания, где основным методом лечения является химиотерапия. На данный момент стандартом химиотерапевтического лечения пациентов с III–IV стадиями немелкоклеточного рака лёгкого (НМКРЛ) является комбинация цисплатина/карбоплатина с паклитакселом, этопозидом, гемцитабинном или винорельбином. Однако частота объективного ответа опухоли на химиотерапевтическое лечение составляет всего 20–50%. Низкие показатели эффективности химиотерапии связаны с химиорезистентностью опухоли к проводимому лечению. Резистентность опухоли к химиотерапии является результатом работы многих опухолевых внутриклеточных механизмов.

Цель работы – на основании существующих данных проанализировать прогностическую и предиктивную роль основных маркеров химиорезистентности при НМКРЛ.

Выводы. На данный момент можно уверенно утверждать, что при НМКРЛ резистентность опухоли к платиносодержащим препаратам обусловлена повышенной экспрессией ERCC1 (Excision repair cross-complementation group 1 protein), BCRP; устойчивость к таксанам связана с усилением экспрессии или мутацией β -тубулина III класса; резистентность опухоли к гемцитабину ассоциирована с высокой RRM1 (рибонуклеотид-редуктаза M1) экспрессией, а при выраженной экспрессии в опухоли белка BRCA1 (Breast Cancer 1) возрастает устойчивость опухолевых клеток к цисплатину, но при этом увеличивается чувствительность к таксанам. Поэтому изучение факторов устойчивости опухоли к химиопрепаратам имеет ключевое значение в создании алгоритмов выбора оптимальной схемы химиотерапии у пациентов на разных стадиях НМКРЛ с целью достижения максимальной частоты объективного ответа опухоли на лечение и улучшения общей и безрецидивной выживаемости пациентов. В данной работе приведена информация об основных известных факторах химиорезистентности при НМКРЛ, а также их прогностическое и предиктивное значение.

Фактори хіміорезистентності при недрібноклітинному раку легенів

А. І. Шевченко, О. П. Колесник, А. В. Каджоян, В. О. Кузьменко

Рак легенів посідає провідні позиції у структурі захворюваності й смертності від злоякісних захворювань в Україні та світі. У понад 70% пацієнтів діагностують пізні стадії захворювання, де основним методом лікування є хіміотерапія. Натепер стандартом хіміотерапевтичного лікування пацієнтів з III–IV стадіями недрібноклітинного раку легенів (НДКРЛ) є комбінація цисплатину/карбоплатину з паклітакселом, етопозидом, гемцитабіном або вінорельбіном. Однак частота об'єктивної відповіді пухлини на хіміотерапевтичне лікування становить лише 20–50%. Низькі показники ефективності хіміотерапії пов'язані з хіміорезистентністю пухлини до відповідних хіміопрепаратів. Резистентність пухлини до хіміотерапії є результатом діяльності багатьох пухлинних внутрішньоклітинних механізмів.

Мета роботи – на підставі наявних даних проаналізувати прогностичне та предиктивне значення основних маркерів хіміорезистентності при НДКРЛ.

Висновки. На сьогодні можна впевнено констатувати, що при НДКРЛ резистентність пухлини до препаратів платини зумовлена підвищеною експресією білка ERCC1 (Excision repair cross-complementation group 1 protein), BCRP; стійкість до таксанів пов'язана з посиленням або мутацією β -тубуліна III класу; резистентність пухлини до гемцитабіну асоційована з високою RRM1 (рибонуклеотид-редуктаза M1) експресією, а при вираженій пухлинній експресії білка BRCA1 (Breast Cancer 1) спостерігається посилення резистентності клітин пухлини до цисплатину, але при цьому також підвищується чутливість до таксанів. Тому вивчення факторів стійкості пухлини до хіміопрепаратів має першочергове значення у створенні алгоритмів вибору оптимальної схеми хіміотерапії в пацієнтів на різних стадіях НДКРЛ із метою досягнення максимальної частоти об'єктивної відповіді пухлини на лікування й поліпшення загальної та безрецидивної виживаності пацієнтів. У роботі надана інформація щодо основних відомих факторів хіміорезистентності при НДКРЛ, а також їхнє прогностичне та предиктивне значення.

Ключові слова: недрібноклітинний рак легені, хіміотерапія, хіміорезистентність.

Патологія. – 2016. – №1 (36). – С. 4–9

Chemoresistance factors in non-small cell lung cancer

A. I. Shevchenko, A. P. Kolesnik, A. V. Kadzhoian, V. A. Kuzmenko

Lung cancer takes the leading position in cancer morbidity and mortality structure in the world and Ukraine. Advanced stages are diagnosed in more than 70% of lung cancer patients. Chemotherapy remains the main method of treatment for advanced lung cancer. Currently, the standard of chemotherapy in patients with III–IV stages of non-small cell lung cancer (NSCLC) is a combination of cisplatin/carboplatin with paclitaxel, etoposide, gemcitabine and vinorelbine. Although, the objective response rate after chemotherapy treatment is only about 20–50%. Low rates of chemotherapy efficacy are connected with chemoresistance of tumor to definite chemotherapeutic agents. Tumor chemoresistance is the result of different tumor intracellular mechanisms activity. Basing on current data we tried to analyze prognostic and predictive value of main chemoresistance factors in NSCLC.

Conclusions. Nowadays we can certainly affirm that chemoresistance to cisplatin in NSCLC is due to increased expression of ERCC1 (Excision repair cross-complementation group 1 protein), BCRP; and resistance to taxanes is connected with elevated expression of

β -tubuline III class; and tumoral chemoresistance to gemcitabine is due to high RRM1 (Ribonucleotide reductase M1) expression. High expression of BRCA1 (Breast Cancer 1) protein in tumors leads to increase of tumor cells resistance to cisplatin, but at the same time it increases the sensitivity to taxanes. Therefore, investigation of tumor chemoresistance plays an important role in algorithms' creation for optimal chemotherapy schemes selection in patients with different stages of NSCLC in order to achieve the best tumor response to treatment and improve overall and disease-free survival. The information of main NSCLC chemoresistance factors, its prognostic and predictive value are presented in this overview.

Key words: *Non-Small Cell Lung Cancer; Chemotherapy; Chemoresistance.*

Pathologia. 2016; №1 (36): 4–9

Рак лёгкого занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований [13]. У более чем 70% пациентов выявляются поздние стадии заболевания, где основным методом лечения является химиотерапия. Однако частота объективного ответа опухоли на химиотерапевтическое лечение составляет всего 20–50%. Это связано с тем, что почти все опухоли, изначально чувствительные к терапии, в процессе лечения приобретают химиорезистентность [30]. Изучение вопросов устойчивости опухоли к химиотерапии является ключевым в индивидуализации лечения больных с НМКРЛ.

Цель работы

На основании существующих данных проанализировать прогностическую и предиктивную роль основных маркеров химиорезистентности при НМКРЛ.

Развитие химиорезистентности может быть связано как с характеристикой опухоли, так и с факторами опухолевого окружения [25]. Эффективность цитотоксического действия химиопрепаратов зависит от полноценного накопления химиопрепарата в опухолевых клетках. Необходимая концентрация вещества в опухоли может достигаться двумя путями. Первый путь – «поток ограниченный», при этом факторы, ограничивающие опухолевый кровоток (высокое тканевое давление, повышенная вязкость крови, сниженная пластичность эритроцитарной стенки), вторично снижают доставку кислорода, вызывая гипоксию, что влияет на эффективность химиотерапии [8]. Второй путь – «мембран-ограниченный», при этом концентрация химиопрепарата зависит от его способности проникать через клеточную мембрану [21,26].

Одним из направлений, позволяющих улучшить доставку химиопрепарата в клетку, является использование наночастиц. В исследовании М. А. Socinski и соавт. (2013) при лечении NAB-паклитакселом на поздних стадиях НМКРЛ объективный ответ составил 33%, что статистически достоверно выше, чем в контрольной группе, объективный ответ в которой составил 17% ($p < 0,001$) [28].

Цисплатин, таксаны и гемцитабин способны проникать в клетку путём активного переноса через клеточную мембрану. Трансмембранный перенос таксанов и винкаалкалоидов осуществляется благодаря работе K^+ -канала. Регуляторной субъединицей K^+ -канала является белок Kv11.1, который кодируется HERG-геном. Согласно данным S. Chen и соавт. (2005 г.), после пересадки HERG K^+ -канала в опухолевые клеточные линии значительно

усиливался цитотоксический эффект винкристина и паклитаксела [7].

За транспорт гемцитабина через клеточную мембрану отвечает hENT1-переносчик (human equilibrative nucleoside transporter). В исследовании Н. Achiwa и соавт. (2004) экспрессия hENT1 наблюдалась всего лишь у 16% пациентов и достоверно не влияла на чувствительность опухоли к лечению и выживаемость больных, получавших гемцитабин-содержащую химиотерапию [1]. Но в работе P. Seve и соавт. (2005) hENT1-дефицитные клетки демонстрировали выраженную резистентность к гемцитабину [24]. Т. Oguni и соавт. (2007) в своём исследовании также показали, что все пациенты с НМКРЛ, у которых в опухоли не отмечалась экспрессия hENT1, не ответили на гемцитабин-содержащую химиотерапию [18].

Ухудшение ответа опухоли на проводимую химиотерапию возможно из-за ускоренного выведения химиопрепарата из клетки.

Multidrug resistance protein (MRP) представляет собой группу трансмембранных переносчиков, осуществляющих выведение химиопрепаратов из клетки. Согласно данным М. Хи и соавт. (1999), при иммуногистохимическом исследовании (ИГХИ) экспрессия MRP отмечалась у 66% пациентов. При этом экспрессия MRP намного чаще наблюдалась в высокодифференцированных опухолях при плоскоклеточных карциномах, а также при наличии в опухоли p53 мутации [9].

После активации химиопрепарата реализуется его токсическое действие на молекулярную цель. В зависимости от препарата и точки его приложения резистентность может развиваться при усилении, ослаблении экспрессии или мутации молекулярных целей химиопрепаратов.

Считается, что β -тубулин как составляющий элемент микротрубочек является молекулярной целью для таксанов и винкаалкалоидов. Согласно данным многих исследований, в клеточных линиях НМКРЛ с высокой экспрессией β -тубулина III класса наблюдалась выраженная химиорезистентность к терапии таксанами [5].

Известно, что для топоизомераза II α (TOP2A) – фермент, который контролирует и изменяет топологические состояния ДНК во время транскрипции и репликации. В клетке TOP2A разрушает ДНК и нарушает её конформацию, тем самым временно приостанавливая процессы репликации ДНК. Тополизид и препараты антрациклинового ряда, связываясь с топо II- α , активируют разрушение ДНК, но при этом блокируется возможность самовосстановления разрушенной ДНК, что приводит

к гибели клетки. У пациентов на поздних стадиях рака лёгкого с высоким уровнем экспрессии торо II-α, получавших лечение препаратами платины в комбинации с паклитакселом или этопозидом, ответ на проводимую химиотерапию и выживаемость был значительно хуже, чем у пациентов с низкой экспрессией торо II-α [4].

Молекулярной целью для гемцитабина является рибонуклеотид-редуктаза – фермент, катализирующий реакции образования дезоксирибонуклеозидтрифосфатов.

Рибонуклеотид-редуктаза M1 (RRM1) является регуляторной субъединицей рибонуклеотид-редуктазы. Большое количество публикаций подтверждает связь между опухолевой экспрессией RRM1 и эффективностью гемцитабина. Например, у пациентов, получавших лечение гемцитабином в монорежиме или в комбинации с платиносодержащими препаратами доцетакселом или пеметрекседом, при высокой экспрессии RRM1 отмечалось ухудшение безрецидивной и общей выживаемости, а также ухудшение ответа опухоли на проводимую химиотерапию [3,20,29].

Во многих исследованиях у пациентов на поздних стадиях НМКРЛ при повышении экспрессии RRM1 наблюдалось повышение уровня ERCC1 и, как следствие, – рост устойчивости опухоли к цисплатину [4,27].

В ряде случаев резистентность к химиотерапии развивается вследствие интенсивного восстановления повреждённой ДНК [23]. На данный момент известно несколько внутриклеточных комплексов, осуществляющих репарацию ДНК: 1) комплекс «удаления нуклеотидов», 2) комплекс «гомологичной рекомбинации» (homologous recombination repair), 3) комплекс «негомологичного концевое присоединения» (non-homologous end-joining repair), 4) комплекс «базового иссечения» (base excision repair), 5) комплекс «ремонта несоответствий» (mismatch repair) [23].

Комплекс «удаления нуклеотидов» (NER-комплекс) представляет собой целую систему, включающую несколько основных составляющих: XPA-XPB, ERCC1, белок репликации А (RPA), Rad23A, ДНК полимеразы δ и ε и ДНК-лигазу. Комплекс самостоятельно распознаёт объёмные повреждения связей между ДНК-цепями и выполняет иссечение повреждённого сегмента ДНК.

Ключевое значение в NER-комплексе принадлежит белку ERCC1 (Excision repair cross-complementation group 1 protein) за счёт способности восстанавливать поперечные связи и двойные разрывы ДНК-цепей, устраняя цисплатин-индуцированные повреждения ДНК [2,12].

Комплекс «базисного иссечения» (BER-комплекс). Составляющими BER-комплекса являются: AP-эндонуклеаза, ДНК-гликозилаза, ДНК-полимераза β, XRCC1, поли (АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) и ДНК-лигаза III. В отличие от NER-комплекса он способен распознавать точечные повреждения нуклеотидов и устранять их при помощи гликозилаз.

Комплекс «гомологической репарации» (HR-комплекс) включает в себя много составляющих, однако клиническое значение имеют белки Rad51 и BRCA1.

Rad51 играет важную роль в работе HR-комплекса благодаря способности восстанавливать двухцепочные разрывы ДНК. В исследовании на клеточных линиях применение цисплатина усиливало экспрессию Rad51, при этом повышалась устойчивость опухолевых клеток к воздействию цисплатина. Однако ингибирование экспрессии Rad51 при использовании гифетиниба потенцировало цитотоксический эффект цисплатина [14].

Breast Cancer 1 (BRCA1) представляет собой белок, который совместно с Rad51 восстанавливает двойные разрывы ДНК.

Комплекс «восстановления несоответствий» (Mismatch repair – MR-комплекс). В исследовании K. Ueda и соавт. (2006) сообщают о значимой роли гена опухолевой супрессии NPRL2 в работе MR-комплекса [23].

Многие исследователи считают, что химиорезистентность развивается вследствие дефектов в системе контроля апоптоза. На данный момент большое количество исследований подтверждают prognostическую значимость белка p53 как фактора, ухудшающего прогноз пациентов при НМКРЛ, однако предиктивная значимость этого фактора до сих пор не определена [9].

Важное место в системе контроля апоптоза занимают ингибиторы апоптоза. Одним из таких ингибиторов является циклооксигеназа-2 (COX-2) В исследовании K. Kuzan и соавт. (2004) на клеточных линиях COX-2 усиливала экспрессию сурвивина, который является мощным ингибитором апоптоза [15].

Еще одним значимым элементом в системе контроля апоптоза является Bcl-2 [22]. На некоторых клеточных линиях высокая экспрессия Bcl-2 ассоциировалась с усилением химиорезистентности к цисплатину [6], камптотецину, доксорубину и этопозиду [22].

Известно, что запрограммированная клеточная гибель является физиологической реакцией клетки на укорочение теломер. Однако опухолевые клетки способны поддерживать нормальную длину теломер при помощи фермента теломеразы, что позволяет опухолевым клеткам избегать апоптоза [17].

Многими учёными активно изучается влияние опухолевой сигнальной системы на развитие химиорезистентности. K-ras – протоонкоген, представитель семейства белков Ras. K-ras активирует белки, стимулирующие выброс клеточных факторов роста и активацию сигнальных путей. Известно, что K-ras обнаруживается во многих опухолях, однако клиническое значение в развитии химиорезистентности имеет наличие K-ras мутации [10].

На данный момент обсуждается влияние клеточных факторов роста на развитие химиорезистентности опухоли.

В мета-анализе A. P. Meert и соавт. (2003) при высокой экспрессии Her-2/neu наблюдалось статистически достоверное ухудшение выживаемости пациентов на всех стадиях НМКРЛ. Однако предиктивная значимость маркера окончательно не определена. В исследовании на клеточных линиях НМКРЛ при высокой экспрессии HER-2/neu наблюдалась выраженная устойчивость опухолевых клеток к этопозиду, доксорубину, цисплатину [16].

Некоторые исследователи изучают влияние опухолевых стволовых клеток (ОСК) на развитие устойчивости опухоли к проводимой химиотерапии. По разным данным, ОСК составляют всего лишь от 1 до 5% от общей опухолевой массы и представляют собой популяцию клеток с ограниченной дифференцировкой и врождённой устойчивостью к воздействию химиопрепаратов [11,19].

Выводы

1. Не остаётся сомнений, что неудовлетворительные результаты химиотерапевтического лечения пациентов с НМКРЛ во многом связаны с химиорезистентностью опухоли. Изучение факторов химиорезистентности опухоли имеет ключевое значение для прогнозирования эффективности химиотерапии и индивидуализации схем лечения с целью улучшения

показателей выживаемости пациентов.

2. Можно уверенно утверждать, что при НМКРЛ резистентность опухоли к платиносодержащим препаратам обусловлена повышенной экспрессией ERCC1, BCRP; устойчивость к таксанам связана с усилением экспрессии или мутацией β -тубулина III класса; резистентность опухоли к гемцитабину ассоциирована с высокой RRM1 экспрессией, а при выраженной экспрессии в опухоли белка BRCA1 возрастает устойчивость опухолевых клеток к цисплатину, но при этом увеличивается чувствительность к таксанам. Однако в дальнейшем необходимы исследования для разработки алгоритмов индивидуализации схем химиотерапии с целью оценки возможности использования данных маркеров в ежедневной практике.

Конфликт интересов: отсутствует.

Список литературы

- Determinants of sensitivity and resistance to gemcitabine: the roles of human equilibrative nucleoside transporter 1 and deoxycytidine kinase in non-small cell lung cancer / H. Achiwa, T. Oguri, S. Sato, H. Maeda, et al. // *Cancer Science*. – 2004. – Vol. 95. – P. 753–757.
- RRM1 modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non-small-cell lung cancer / G. Bepler, I. Kusmartseva, S. Sharma, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2006. – Vol. 24. – P. 4731–4737.
- Bepler G. Clinical efficacy and predictive molecular markers of neoadjuvant gemcitabine and pemetrexed in resectable non-small cell lung cancer / G. Bepler, K. Sommers, A. Cantor // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2008. – Vol. 3. – P. 1112–1118.
- Excision repair cross complementing-1 and topoisomerase II-alpha gene expression in small-cell lung cancer patients treated with platinum and etoposide: a retrospective study / P. Ceppi, M. Longo, M. Volante, et al. // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2008. – Vol. 3. – P. 583–589.
- Induction of tubulin by docetaxel is associated with p53 status in human non small cell lung cancer cell lines / J. Chang, G. Chang, J. Ko, et al. // *International Journal of Cancer*. – 2006. – Vol. 118. – P. 317–325.
- Nitric oxide regulates cell sensitivity to cisplatin-induced apoptosis through S-nitrosylation and inhibition of Bcl-2 ubiquitination / P. Chanvorachote, U. Nimmannit, C. Stehlik, et al. // *Cancer Research*. – 2006. – Vol. 66. – P. 6353–6360.
- Chen S. HERG K⁺ channel expression-related chemosensitivity in cancer cells and its modulation by erythromycin / S. Chen, M. Jiang, Y. Zhen // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. – 2005. – Vol. 56. – P. 212–220.
- Cosse J. Tumour hypoxia affects the responsiveness of cancer cells to chemotherapy and promotes cancer progression / J. Cosse, C. Michiels // *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. – 2008. – Vol. 8. – P. 790–797.
- Chemotherapy resistance and oncogene expression in non-small cell lung cancer / T. d'Amato, R. Landreneau, W. Ricketts, et al. // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2007. – Vol. 133. – P. 352–363.
- Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib / D. Eberhard, B. Johnson, L. Amler, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – Vol. 23. – P. 5900–5909.
- Eyler C. Survival of the fittest: cancer stem cells in therapeutic resistance and angiogenesis / C. Eyler, J. Rich // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – Vol. 26. – P. 2839–2845.
- ERCC1 protein expression predicts the response of cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy in non-small-cell lung cancer / T. Fujii, S. Toyooka, K. Ichimura, et al. // *Lung Cancer*. – 2008. – Vol. 59. – P. 377–384.
- Cancer Statistics / A. Jemal, R. Siegel, E. Ward, Y. Hao, et al. // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2009. – Vol. 59. – P. 225–249.
- Involvement of Rad51 in cytotoxicity induced by epidermal growth factor receptor inhibitor (gefitinib, Iressa) and chemotherapeutic agents in human lung cancer cells / J. Ko, S. Ciou, C. Cheng, et al. // *Carcinogenesis*. – 2008. – Vol. 29. – P. 1448–1458.
- Cyclooxygenase 2-dependent expression of survivin is critical for apoptosis resistance in non-small cell lung cancer / K. Krysan, H. Dalwadi, S. Sharma, M. Pold, et al. // *Cancer Research*. – 2004. – Vol. 64. – P. 6359–6362.
- The role of HER-2/neu expression on the survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature / A. Meert, B. Martin, M. Paesmans, et al. // *British Journal of Cancer*. – 2003. – Vol. 89. – P. 959–965.
- Inhibition of human telomerase enhances the effect of chemotherapeutic agents in lung cancer cells / M. Misawa, T. Tsuchi, G. Sashida, et al. // *International Journal of Oncology*. – 2002. – Vol. 21. – P. 1087–1092.
- The absence of human equilibrative nucleoside transporter 1 expression predicts nonresponse to gemcitabine-containing chemotherapy in nonsmall cell lung cancer / T. Oguri, H. Achiwa, H. Muramatsu, et al. // *Cancer Letters*. – 2007. – Vol. 256. – P. 112–119.
- Peacock C.D. Cancer stem cells and the ontogeny of lung cancer / C.D. Peacock, D.N. Watkins // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – Vol. 26. – P. 2883–2889.
- Usefulness of predictive tests for cancer treatment / R. Rosell, M. Cuello, F. Cecere, et al. // *Bulletin du Cancer*. – 2006. – Vol. 93. – P. 101–108.
- Impact of intracellular chloride concentration on cisplatin accumulation in sensitive and resistant GLC4 cells / M. Salerno, D. Yahia, S. Dzamitika, E. de Vries // *Journal of Biological Inorganic Chemistry*. – 2009. – Vol. 14. – P. 123–132.
- Sartorius U. Upregulation of Bcl-2 is involved in the mediation of chemotherapy resistance in human small cell lung cancer cell lines / U. Sartorius, P. Krammer // *International Journal of Cancer*. – 2002. – Vol. 97. – P. 584–592.
- Non-small cell lung cancer exhibits transcript overexpression of genes associated with homologous recombination and DNA replication pathways / S. Saviozzi, P. Ceppi, S. Novello, et al. // *Cancer Research*. – 2009. – Vol. 69. – P. 3390–3396.
- cN-II expression predicts survival in patients receiving gem-

- citabine for advanced non-small cell lung cancer / P. Seve, J. Mackey, S. Isaac, et al. // *Lung Cancer*. – 2005. – Vol. 49. – P. 363–370.
25. Correlation of in vitro drug sensitivity testing results with response to chemotherapy and survival: comparison of non-small cell lung cancer and small cell lung cancer / G. Shaw, A. Gazdar, R. Phelps, et al. // *Journal of cellular biochemistry*. – 1996. – Vol. 24. – P. 173–185.
 26. Element array by scanning X-ray fluorescence microscopy after cis-diamminedichloro-platinum(II) treatment / M. Shimura, A. Saito, S. Matsuyama, et al. // *Cancer Research*. – 2005. – Vol. 65. – P. 4998–5002.
 27. Feasibility and efficacy of molecular analysis-directed individualized therapy in advanced non-small-cell lung cancer / G. Simon, A. Sharma, X. Li, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 25. – P. 2741–2746.
 28. Safety and efficacy analysis by histology of weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer / M. Socinski, I. Okamoto, J. Hon, V. Hirsh, et al. // *Annals of Oncology*. – 2013. – Vol. 24. – P. 2390–2396.
 29. Ribonucleotide reductase subunits M1 and M2 mRNA expression levels and clinical outcome of lung adenocarcinoma patients treated with docetaxel/ gemcitabine / J. Souglakos, I. Boukovinas, M. Taron, et al. // *British Journal of Cancer*. – 2008. – Vol. 98. – P. 1710–1715.
 30. Phase II study of alternating chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer / D. Stewart, E. Tomiak, F. Shamji et al. // *Lung Cancer*. – 2004. – Vol. 44. – P. 241–249.
- References**
1. Achiwa, H., Oguri, T., Sato, S., Maeda, H., Niimi, T., & Ueda, R. (2004). Determinants of sensitivity and resistance to gemcitabine: the roles of human equilibrative nucleoside transporter 1 and deoxycytidine kinase in non-small cell lung cancer. *Cancer Science*, 95(9), 753–757.
 2. Bepler, G., Kusmartseva, I., Sharma, S., Gautam, A., Cantor, A., Sharma, A., & Simon, G. (2006). RRM1 modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 24(29), 4731–4737.
 3. Bepler, G., Sommers, K. E., Cantor, A., Li, X., Sharma, A., Williams, C., et al. (2008). Clinical efficacy and predictive molecular markers of neoadjuvant gemcitabine and pemetrexed in resectable non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 3(10), 1112–1118. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181874936.
 4. Ceppi, P., Longo, M., Volante, M., Novello, S., Cappia, S., Bacillo, E., et al. (2008). Excision repair cross complementing-1 and topoisomerase II-alpha gene expression in small-cell lung cancer patients treated with platinum and etoposide: a retrospective study. *Journal of Thoracic Oncology*, 3(6), 583–589. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181734f24.
 5. Chang, J. T., Chang, G. C., Ko, J. L., Liao, H. Y., Liu, H. J., Chen, C. C., et al. (2006). Induction of tubulin by docetaxel is associated with p53 status in human non small cell lung cancer cell lines. *International Journal of Cancer*, 118(2), 317–325. doi: 10.1002/ijc.21372.
 6. Chanvorachote, P., Nimmannit, U., Stehlik, C., Wang, L., Jiang, B. H., Ongpipatanakul, B., & Rojanasakul, Y. (2006). Nitric oxide regulates cell sensitivity to cisplatin-induced apoptosis through S-nitrosylation and inhibition of Bcl-2 ubiquitination. *Cancer Research*, 66(12), 6353–6360. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4533.
 7. Chen, S., Jiang, M., & Zhen, Y. (2005). HERG K⁺ channel expression-related chemosensitivity in cancer cells and its modulation by erythromycin. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 56(2), 212–220. doi: 10.1007/s00280-004-0960-5.
 8. Cosse, J., & Michiels, C. (2008). Tumour hypoxia affects the responsiveness of cancer cells to chemotherapy and promotes cancer progression. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 8(7), 790–797.
 9. d'Amato, T. A., Landreneau, R. J., Ricketts, W., Huang, W., Parker, R., Mechetner, E., et al. (2007). Chemotherapy resistance and oncogene expression in non-small cell lung. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 133(2), 352–363. doi:10.1016/j.jtcvs.2006.10.019.
 10. Eberhard, D. A., Johnson, B. E., Amler, L. C., Goddard, A. D., Heldens, S. L., Herbst, R. S., et al. (2005). Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *Journal of Clinical Oncology*, 23(25), 5900–5909. doi: 10.1200/JCO.2005.02.857.
 11. Eyler, C., & Rich, J. (2008). Survival of the fittest: cancer stem cells in therapeutic resistance and angiogenesis. *Journal of Clinical Oncology*, 26(17), 2839–2845. doi: 10.1200/JCO.2007.15.1829.
 12. Fujii, T., Toyooka, S., Ichimura, K., Fujiwara, Y., Hotta, K., Soh, J., et al. (2008). ERCC1 protein expression predicts the response of cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 59(3), 377–384. doi: 10.1016/j.lungcan.2007.08.025.
 13. Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Hao, Y., Xu, J., & Thun, M.J. (2009). Cancer Statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 59(4), 225–249.
 14. Ko, J. C., Ciou, S. C., Cheng, C. M., Wang, L. H., Hong, J. H., Jheng, M. Y., et al. (2008). Involvement of Rad51 in cytotoxicity induced by epidermal growth factor receptor inhibitor (gefitinib, Iressa) and chemotherapeutic agents in human lung cancer cells. *Carcinogenesis*, 29(7), 1448–1458. doi: 10.1093/carcin/bgn130.
 15. Krysan, K., Dalwadi, H., Sharma, S., Pold, M., & Dubinett, S. (2004). Cyclooxygenase 2-dependent expression of survivin is critical for apoptosis resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Research*, 64(18), 6359–6362. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1681.
 16. Meert, A. P., Martin, B., Paesmans, M., Berghmans, T., Masciaux, C., Verdebout, J. M., et al. (2003). The role of HER-2/neu expression on the survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature. *British Journal of Cancer*, 89(6), 959–965. doi: 10.1038/sj.bjc.6601252.
 17. Misawa, M., Tauchi, T., Sashida, G., Nakajima, A., Abe, K., Ohyashiki, J. H., & Ohyashiki, K. (2002). Inhibition of human telomerase enhances the effect of chemotherapeutic agents in lung cancer cells. *International Journal of Oncology*, 21(5), 1087–1092. doi: 10.3892/ijo.21.5.1087.
 18. Oguri, T., Achiwa, H., Muramatsu, H., Ozasa, H., Sato, S., Shimizu, S., et al. (2007). The absence of human equilibrative nucleoside transporter 1 expression predicts nonresponse to gemcitabine-containing chemotherapy in nonsmall cell lung cancer. *Cancer Letters*, 256(1), 112–119.
 19. Peacock, C. D., & Watkins, D. N. (2008). Cancer stem cells and the ontogeny of lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 26(17), 2883–2889. doi: 10.1200/JCO.2007.15.2702.
 20. Rosell, R., Cuello, M., Cecere, F., Santarpia, M., Reguart, N., Felip, E., & Taron, M. (2006). Usefulness of predictive tests for cancer treatment. *Bulletin du Cancer*, 93(8), 101–108.
 21. Salerno, M., Yahia, D., Dzamitika, S., de Vries, E., Pereira-Maia, E., & Garnier-Suillerot, A. (2009). Impact of intracellular chloride concentration on cisplatin accumulation in sensitive and resistant GLC4 cells. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 14(1), 123–132. doi: 10.1007/s00775-008-0430-3.
 22. Sartorius, U., & Krammer, P. (2002). Upregulation of Bcl-2 is involved in the mediation of chemotherapy resistance in

- human small cell lung cancer cell lines. *International Journal of Cancer*, 97(5), 584–592. doi: 10.1002/ijc.10096.
23. Saviozzi, S., Ceppi, P., Novello, S., Ghio, P., Lo Iacono, M., Borasio, P., et al. (2009). Non-small cell lung cancer exhibits transcript overexpression of genes associated with homologous recombination and DNA replication pathways. *Cancer Research*, 69(80), 3390–3396. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2981.
24. Sève, P., Mackey, J. R., Isaac, S., Trédan, O., Souquet, P. J., Pérol, M., et al. (2005). cN-II expression predicts survival in patients receiving gemcitabine for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 49(3), 363–370.
25. Shaw, G. L., Gazdar, A. F., Phelps, R., Steinberg, S. M., Linnola, R. I., Johnson, B. E., et al. (1996). Correlation of in vitro drug sensitivity testing results with response to chemotherapy and survival: comparison of non-small cell lung cancer and small cell lung cancer. *Journal of cellular biochemistry*, 24, 173–185. doi: 10.1002/jcb.240630513.
26. Shimura, M., Saito, A., Matsuyama, S., Sakuma, T., Terui, Y., Ueno, K., et al. (2005). Element array by scanning X-ray fluorescence microscopy after cis-diamminedichloro-platinum(II) treatment. *Cancer Research*, 65(12), 4998–5002.
27. Simon, G., Sharma, A., Li, X., Hazelton, T., Walsh, F., Williams, C., et al. (2007). Feasibility and efficacy of molecular analysis-directed individualized therapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 25(19), 2741–2746.
28. Socinski, M. A., Okamoto, I., Hon, J. K., Hirsh, V., Dakhil, S. R., Page, R. D., et al. (2013). Safety and efficacy analysis by histology of weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*, 24(9), 2390–2396. doi: 10.1093/annonc/mdt235.
29. Souglakos, J., Boukovinas, I., Taron, M., Mendez, P., Mavroudis, D., Tripaki, M., et al. (2008). Ribonucleotide reductase subunits M1 and M2 mRNA expression levels and clinical outcome of lung adenocarcinoma patients treated with docetaxel/gemcitabine. *British Journal of Cancer*, 98(10), 1710–1715. doi: 10.1038/sj.bjc.6604344.
30. Stewart, D. J., Tomiak, E., Shamji, F. M., Maziak, D. E., & MacLeod, P. (2004) Phase II study of alternating chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 44(2), 241–249. doi: 10.1016/j.lungcan.2003.10.009.

Сведения об авторах:

Шевченко А. И., д-р мед. наук, профессор каф. онкологии и онкохирургии, Запорожский государственный медицинский университет.

Колесник А. П., д-р мед. наук, доцент каф. онкологии и онкохирургии, Запорожский государственный медицинский университет, зав. торакальным отделением, Запорожский областной клинический онкологический диспансер, E-mail: kap_kan@mail.ru.

Каджоян А. В., канд. мед. наук, ассистент каф. онкологии и онкохирургии, Запорожский государственный медицинский университет.

Кузьменко В. А., старший лаборант каф. онкологии и онкохирургии, Запорожский государственный медицинский университет.

Відомості про авторів:

Шевченко А. І., д-р мед. наук, професор каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет.

Колесник О. П., д-р мед. наук, доцент каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет, зав. торакального відділення, Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер, E-mail: kap_kan@mail.ru.

Каджоян А. В., канд. мед. наук, асистент каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет.

Кузьменко В. О., старший лаборант каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет.

Information about authors:

Shevchenko A. I., MD, PhD, DSci, Professor of the Department of Oncology and Oncosurgery, Zaporizhzhia State Medical University.

Kolesnik A. P., MD, PhD, DSci, Associate Professor of the Department of Oncology and Oncosurgery, Zaporizhzhia State Medical University, Head of Thoracic Department of Zaporizhzhia Regional Clinical Oncology Center.

Kadzhoian A. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Oncology and Oncosurgery, Zaporizhzhia State Medical University.

Kuzmenko V. A., Senior Laboratory Assistant of the Department of Oncology and Oncosurgery, Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 04.04.2016 р.