

Роль экспрессии гена ERCC 1 в определении прогноза и эффективности химиотерапии у радикально оперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого

С.Ю. Смирнов, А. М. Пашкевич, А.С. Бабенко, Р.М. Смолякова
РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова
Минск, Беларусь
e-mail: smol60@mail.ru

Заболеваемость раком легкого во многих странах мира за последние 50 лет имеет неуклонную тенденцию к росту. В настоящее время в большинстве развитых стран рак легкого (РЛ) является наиболее распространенной формой опухоли у мужчин и одной из важнейших медицинских и социально-экономических проблем. Основной причиной смерти является прогрессирование заболевания. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет около 85% всех случаев заболевания раком легкого. К моменту установления диагноза более 70% всех пациентов имеют неоперабельный местно-распространенный или метастатический процесс. Эффективность лечения пациентов с данной патологией остается очень низкой.

Химиотерапия препаратами платины представляет собой стандартный метод лечения НМРЛ. Однако в настоящее время достигнуто «плато» в эффективности проводимого химиотерапевтического лечения. Принципиально новым подходом, способствующим улучшению результатов лечения пациентов с раком легкого, является тактика индивидуализации терапии, возможность говорить о которой появилась с внедрением молекулярно-генетических исследований и началом определения генов-мишеней в опухолевой ткани.

Механизм действия производных платины связан с нарушением функции нитей ДНК и образованием внутри- и межспиральных сшивок, в результате чего нарушается структура и подавляется синтез ДНК. Основная роль в восстановлении структуры ДНК после повреждающего воздействия платины отводится системе нуклеотидной эксцизионной репарации (NER: nucleotide excision repair), ключевым ферментом которой является ERCC1.

Целью настоящей работы является установление клинической значимости уровня экспрессии гена ERCC1 в определении прогноза заболевания и ответа на химиотерапию у радикально оперированных пациентов, страдающих немелкоклеточным раком легкого.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили 78 образцов опухолевой ткани пациентов с раком легкого I–IIIА стадии. Диагноз установлен на основании классификации ВОЗ и подтвержден патологами РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. Ни один из пациентов не получал лучевую терапию или химиотерапию до операции. Молекулярно-генетическое исследование

проводилось методом ПЦР в режиме «реального времени». В качестве референсного гена использовали RNA18S5. Оценка экспрессии гена ERCC1 проведена с использованием метода $-2\Delta\Delta Ct$. Для получения значений C_r использовали метод максимума второй производной кривых флуоресценции образцов. В качестве контроля использовались образцы нормальной ткани легкого 49 пациентов.

Результаты: Количественные данные ПЦР получены для всех образцов НМРЛ. Установлено, что относительный уровень экспрессии гена ERCC1 колебался в пределах от 0,028 до 304,1 отн. ед.

Уровень экспрессии ERCC1 превысил верхнее пороговое значение (4,06 отн. ед.) у 30 (38,46%) пациентов. Гипоэкспрессия гена ERCC1 ($\Delta\Delta Ct$ меньше 0,25 отн. ед.) детектирована у 11 (14,1%) пациентов. У 37 (42,31%) пациентов уровень экспрессии гена ERCC1 находился в пределах нормы (0,25– 4,06 отн. ед.).

Установлено статистически значимое различие по частоте встречаемости пониженного уровня экспрессии гена ERCC1 в группе пациентов со IIА стадией заболевания (37,5%) в сравнении с IA стадией (4,76%) ($p < 0,05$). Анализ частот встречаемости гипер- и гипоэкспрессии гена ERCC1 в зависимости от стадии НМРЛ с учетом гистологического типа опухоли показал увеличение процента образцов с пониженной экспрессией гена ERCC1 в группе аденокарцином легкого со степенью распространенности процесса (I ст. – 4,76%, II ст. – 20,0%, III ст. – 33,3%).

При анализе частот встречаемости гипер- и гипоэкспрессии гена ERCC1 у пациентов с НМРЛ в зависимости от степени распространенности первичной опухоли согласно TNM классификации, обнаружено статистически значимое преобладание частоты встречаемости пониженной экспрессии исследуемого гена в группе T2 (19,15%) в сравнении с группами T1 (7,14%) и T3 (0,0%) ($p < 0,05$).

В результате анализа полученных результатов взаимосвязь уровня экспрессии гена ERCC1 с возрастом и полом пациентов не обнаружена.

Прогрессирование заболевания (развитие отдаленных метастазов) в течение года с момента постановки диагноза отмечено у двоих пациентов (2,4% от общего числа пациентов), в обоих случаях опухолевая ткань характеризовалась пониженным уровнем экспрессии гена ERCC1 (18,2% от случаев гипоэкспрессии гена ERCC1). В результате статистической обработки данных установлена достоверно значимая связь между гипоэкспрессией гена ERCC1 и риском метастазирования (r Спирмена = 0,552; $p < 0,01$). Предварительный анализ не выявил прогрессирования заболевания среди обследованных пациентов группы химиотерапии ($n=16$).

Выводы: В результате исследования установлено, что пониженный уровень экспрессии гена ERCC1 достоверно чаще встречается у пациентов с IIА стадией заболевания, чем у пациентов с IA стадией, что возможно является объяснением низкой чувствительности к препаратам платины НМРЛ на ранних стадиях заболевания, продемонстрированной в ряде клинических испытаний.

Также обнаружено статистически значимое преобладание частоты встречаемости гипоэкспрессии исследуемого гена при T2 степени распространенности первичной опухоли. Полученные результаты могут объяснить повышенную частоту встречаемости гипоэкспрессии гена ERCC1 при второй стадии заболевания (статистически значимую для 2A стадии), поскольку большинство пациентов с данной стадией заболевания имеют степень распространенности первичной опухоли T2 согласно TNM классификации. Использование для анализа размера опухоли, а не клинической стадии позволяет более достоверно выявить различия между группами пациентов по частоте встречаемости гипоэкспрессии гена ERCC1.

В результате исследования установлена статистически значимая связь между гипоэкспрессией гена ERCC1 и риском метастазирования (r Спирмена = 0,552; $p < 0,01$). Таким образом, экспрессия гена ERCC1 может являться независимым прогностическим маркером прогрессирования заболевания (развитие отдаленных метастазов) в группе пациентов без адьювантной химиотерапии.