

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЁГКОГО С ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫМ НАЗНАЧЕНИЕМ АДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Е.О. РОДИОНОВ^{1,2}, С.В. МИЛЛЕР¹, Л.А. ЕФТЕЕВ¹, С.А. ТУЗИКОВ^{1,2}, М.М. ЦЫГАНОВ³, И.В. ДЕРЮШЕВА³, Н.В. ЛИТВЯКОВ^{3,4}, В.А. МАРКОВИЧ¹, У.Б. УРМОНОВ⁵

¹ Отделение торакальной онкологии, НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Российская Федерация

² Кафедра онкологии, Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

³ Лаборатория онковирологии, НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Российская Федерация

⁴ Институт биологии, экологии, почвоведения, сельского и лесного хозяйства, Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Российская Федерация

⁵ Отделение абдоминальной онкологии, НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Российская Федерация

Цель: изучить отдалённые результаты комбинированного лечения немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) с использованием предоперационной химиотерапии, радикального хирургического вмешательства и персонализированного назначения адьювантной химиотерапии на основании уровня экспрессии генов монорезистентности в опухоли.

Материал и методы: проанализированы четырёхлетние результаты лечения 72 больных НМРЛ II-III стадии. Всем больным проводилось 2 курса неoadьювантной химиотерапии (винорелбин/карбоплатин) и хирургическое лечение. В основной группе (n=35) проведена персонализированная адьювантная химиотерапия на основании уровней экспрессии генов ABCC5, RRM1, TYMS, TOP1, TOP2α, TUBB3, BRCA1 и ERCC1. В группе контроля (n=37) проведено 3 курса адьювантной химиотерапии (винорелбин/карбоплатин).

Результаты: в основной группе прогрессирование заболевания наблюдалось у 14 из 35, а в контрольной группе – у 21 из 37 больных. Безрецидивная выживаемость (БРВ) в основной группе составила 60,0% (95% ДИ: 43,6-74,5), в группе контроля – 43,2% (95% ДИ: 28,7-59,1); Log-Rank test $\chi^2=3,071$, p=0,080; ОР=1,808 (95% ДИ: 0,918-3,561). Медиана БРВ в контрольной группе составила 27 месяцев (95% ДИ: 5,7-48,3). Общая выживаемость в основной группе составила 77,1% (95% ДИ: 61,0-87,9), в контрольной группе – 54,1% (95% ДИ: 38,4-69,0); Log-Rank test $\chi^2=2,813$, p=0,094; ОР=2,024 (95% ДИ: 0,870-4,709).

Заключение: разработанный способ персонализированного назначения адьювантной химиотерапии больным НМРЛ на основании молекулярно-генетических характеристик опухоли позволяет улучшить показатели безрецидивной общей выживаемости.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак лёгкого, гены монорезистентности, персонализированная химиотерапия.

Для цитирования: Родионов ЕО, Миллер СВ, Ефтеев ЛА, Тузиков СА, Цыганов ММ, Дерюшева ИВ, Литвяков НВ, Маркович ВА, Урмонов УБ. Комбинированное лечение больных немелкоклеточным раком лёгкого с персонализированным назначением адьювантной химиотерапии. *Вестник Авиценны*. 2019;21(3):420-5. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-420-425>.

COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH PERSONALIZED PRESCRIPTION OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY

E.O. RODIONOV^{1,2}, S.V. MILLER¹, L.A. EFTEEV¹, S.A. TUZIKOV^{1,2}, M.M. TSYGANOV³, I.V. DERYUSHEVA³, N.V. LITVYAKOV^{3,4}, V.A. MARKOVICH¹, U.B. URMONOV⁵

¹ Department of Thoracic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

² Department of Oncology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

³ Oncovirology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

⁴ Institute of Biology, Ecology, Soil Science, Agriculture and Forestry, National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

⁵ Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Objective: To study the long-term results of the combined treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) using pre-surgery chemotherapy, radical surgery and personalized adjuvant chemotherapy based on the level of monoresistance genes.

Methods: Four-year results of treatment of 72 patients of NSCLC II-III stage were analyzed. All patients underwent 2 courses of neoadjuvant chemotherapy (vinorelbine/carboplatin) and surgical treatment. Personalized adjuvant chemotherapy based on the levels of expression of monoresistance genes ABCC5, RRM1, TYMS, TOP1, TOP2α, TUBB3, BRCA1, and ERCC1 was performed in the main group (n=35). Three courses of adjuvant chemotherapy (vinorelbine/carboplatin) were performed in the control group (n=37).

Results: In the main group the progression of the disease was observed in 14 out of 35, and in the control group – in 21 out of 37 patients. Relapse-free survival (RFS) in the main group was 60.0% (95% CI: 43.6-74.5), in the control group – 43.2% (95% CI: 28.7-59.1); Log-Rank test $\chi^2=3,071$, p=0,080; RR=1,808 (95% CI: 0.918-3.561). The median RFS in the control group was 27 months (95% CI: 5.7-48.3). The overall survival rate in the main group was 77.1% (95% CI: 61.0-87.9), in the control group – 54.1% (95% CI: 38.4-69.0); Log-Rank test $\chi^2=2,813$, p=0.094; RR=2,024 (95% CI: 0,870-4,709).

Conclusions: The developed method of personalized prescribing adjuvant chemotherapy to patients with NSCLC based on the molecular genetic characteristics of the tumor improves relapse-free and overall survival.

Keywords: Non-small cell lung cancer, monoresistance genes, personalized chemotherapy.

For citation: Rodionov EO, Miller SV, Efteev LA, Tuzikov SA, Tsyganov MM, Deryusheva IV, Litvyakov NV, Markovich VA, Urmonov UB. Kombinirovannoe lechenie bol'nykh nemelkokletochnym rakom lyogkogo s personalizirovannym naznacheniem ad'yuvantnoy khimioterapii [Combined treatment of patients with non-small cell lung cancer with personalized prescription of adjuvant chemotherapy]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(3):420-5. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-420-425>.

ВВЕДЕНИЕ

В большинстве развитых стран мира рак лёгкого является одной из важнейших социально-экономических и медицинских проблем, в связи с лидирующей его позицией по заболеваемости и смертности среди всех злокачественных новообразований [1, 2]. По данным МАИР ежегодно в мире регистрируется более 1,8 млн заболевших раком лёгкого, и в 2020 г., в связи с увеличением продолжительности жизни, прогнозируется рост числа заболевших до 2,5 млн [3, 4].

Основным методом лечения немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) остаётся хирургический. Несмотря на постоянное совершенствование оперативных технологий, заметной тенденции к улучшению выживаемости больных не наблюдается [5].

В связи с наличием системных микрометастазов на момент постановки диагноза, у многих пациентов достаточно часто возникает прогрессирование заболевания, в большинстве случаев проявляющееся отдалённым метастазированием [6]. Таким образом, перед клиницистами возникает проблема выбора лечебного алгоритма. Химиотерапия является важной стратегией для улучшения общей выживаемости больных НМРЛ [7, 8]. Сочетание неoadъювантной и адъювантной химиотерапии при НМРЛ является одним из рациональных вариантов комбинированного лечения; при этом предоперационные режимы имеют ряд преимуществ: повреждение опухолевых клеток, санация регионарных лимфатических путей для предупреждения лимфогенного и гематогенного метастазирования [7].

Несмотря на доказанную эффективность химиотерапии, результаты лечения остаются неудовлетворительными. Так, проведённые мета-анализы показали улучшение пятилетней выживаемости на 5% (с 40% до 45%) для пациентов с резектабельным НМРЛ при назначении неoadъювантной химиотерапии (ОР 0,87; 95% ДИ 0,78-0,96, $p=0,007$) [9], а преимущества адъювантной химиотерапии в увеличении выживаемости составили всего 4% (95% ДИ 3-6) через пять лет (от 60% до 64%; ОР 0,86, 95% ДИ 0,81-0,92, $p<0,0001$) [10].

Исходя из этого, основным направлением в современной онкологии является понимание молекулярно-биологических изменений в опухоли, поиск их ассоциаций с эффективностью терапии и прогнозом заболевания.

Особое внимание многих исследователей привлекает возможность определения чувствительности опухоли к определённым

химioterепаратам. При НМРЛ основными генами химиочувствительности являются TUBB3, BRCA1, RRM1, TOP1, TOP2 α , TYMS, ABCC5 и ERCC1, которые определяют чувствительность опухолевых клеток к отдельным химиотерапевтическим препаратам [11-14]. В этой связи, перспективным и актуальным является поиск новых предикторных факторов, основанных на экспрессии генов химиорезистентности, поскольку их уровень патофизиологически связан с ответом на химиотерапевтический препарат посредством участия в трансмембранном транспорте, метаболизме лекарств в клетках опухоли, а также в механизмах реализации апоптоза и репарации [14].

Цель исследования

Изучить отдалённые результаты комбинированного лечения немелкоклеточного рака лёгкого с использованием неoadъювантной химиотерапии, радикального хирургического лечения и персонализированного назначения адъювантной химиотерапии на основании оценки уровней экспрессии генов монорезистентности в опухоли.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе проанализированы четырёхлетние результаты лечения 72 пациентов с НМРЛ II-III стадий за период с 2010 по 2017 г.г., которые находились на лечении отделения торакальной онкологии онкологической клиники Томского НИМЦ. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской Декларацией, а также с разрешения локального этического комитета НИИ онкологии; все пациенты подписали информированное согласие на исследование. Всем больным проводилось два курса неoadъювантной химиотерапии по схеме винорелбин/карбоплатин с последующим хирургическим лечением. Далее больные были распределены на две группы. В основную группу было включено 35 пациентов, которым проведено три курса персонализированной адъювантной химиотерапии, назначенной на основании уровней экспрессии генов ABCC5, BRCA1, TOP1, TOP2 α , TUBB3, RRM1, ERCC1 и TYMS в виде карбоплатин-содержащих дублетов со следующими химиотерапевтическими препаратами: гемцитабин, винорелбин, паклитаксел и доксорубин. В контрольную группу вошли 37 пациентов, которым адъювантная химиотерапия проводилась по той же схеме, что и в неoadъювантном режиме. Сравнение основных клинико-патологических характеристик двух групп представлено в табл.

Таблица Сравнение клинико-патологических характеристик основной и контрольной групп

Показатель		Основная группа, n=35	Контрольная группа, n=37	Уровень p
	Мужчины, n (%)	31 (88,6%)	32 (86,5%)	1,000*
	Женщины, n (%)	4 (11,4%)	5 (13,5%)	
Возраст, лет		58,4 \pm 6,5	57,1 \pm 6,0	0,249**
Стадия	IIA	2 (5,7%)	3 (8,1%)	0,232***
	IIIB	5 (14,3%)	9 (24,3%)	
	IIIA	25 (71,4%)	21 (56,8%)	
	IIIB	3 (8,6%)	4 (10,8%)	
Локализация	Центральный	22 (62,9%)	19 (51,4%)	0,324***
	Периферический	13 (37,1%)	18 (48,6%)	
	Плоскоклеточный	28 (80,0%)	23 (62,2%)	
Гистологическая форма	Аденокарцинома	6 (17,1%)	12 (32,4%)	0,250***
	Крупноклеточный	1 (2,9%)	2 (5,4%)	

Примечание: * – уровень статистической значимости различий по двустороннему критерию Фишера; ** – уровень статистической значимости по U-критерию Манна-Уитни; *** – уровень статистической значимости различий по критерию χ^2 Пирсона

Уровень экспрессии генов монорезистентности в операционном материале был оценён с помощью количественной ПЦР в режиме реального времени (qPCR) по технологии TaqMan на амплификаторе RotorGene 6000 (Corbett Research, Australia).

Критерии RECIST 1.1 были использованы для оценки объективного ответа опухоли на предоперационную химиотерапию. Послеоперационные осложнения были оценены в соответствии с классификацией TMM (Thoracic Morbidity and Mortality System). Нежелательные явления в процессе периоперационной химиотерапии оценивались с помощью критериев CTCvE, версия 4.03.

Статистический анализ проведён методами вариационной статистики на ПК с использованием прикладного пакета «IBM SPSS Statistics» версии 22.0 (IBM Corp., USA). Для абсолютных величин вычисляли средние значения и ошибку среднего значения ($M \pm m$); а для качественных величин – относительные доли (P, %) и среднюю абсолютную ошибку ($\pm mp$ (%)), а также доверительные интервалы P (%) 95% ДИ (L; H). Сравнение групп больных по полу, возрасту, клинико-анатомическим формам, стадиям заболевания, морфологическому строению опухолей проводилось с помощью таблиц сопряжённости (критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера) и U-критерию Манна-Уитни. Для анализа общей и безрецидивной выживаемости использовались кривые выживаемости, построенные по методу Каплана-Майера. Сравнение достоверности различий между группами производилось с помощью Log-Rank test. Различие считалось достоверным при $p < 0,05$, т.е. в тех случаях, когда вероятность различия составляла больше 95%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После проведения 2 курсов неоадьювантной химиотерапии в обеих группах согласно RECIST 1.1 наиболее распространённым эффектом явилась стабилизация процесса (48 больных – 66,7%; 95% ДИ: 55,2-76,5). У 22 больных (30,6%; 95% ДИ: 21,1-42,0) наблюдалась частичная регрессия (ЧР), и лишь у 2 больных (2,8%; 95% ДИ: 0,8-9,6) – полная регрессия (ПР) опухоли лёгкого. Прогрессирования заболевания выявлено не было. Отличия больных в сравниваемых группах оказались на уровне тенденции в сторону большего количества ЧР в основной группе (15 против 7) ($p = 0,0556$).

Операции в объёме пневмонэктомии выполнены 27 (37,5%; 95% ДИ: 27,2-49,1) больным: 8 (22,9%) в исследуемой группе и 19 (51,4%) в группе контроля. Вмешательства в объёме билобэктомий выполнены 6 (17,1%) пациентам основной и 1 пациенту (2,7%) контрольной групп; лобэктомии – 21 (60,0%) больному основной и 17 (45,9%) пациентам контрольной групп. Отличия по объёмам операций в группах больных оказались статистически значимыми ($p = 0,0166$), что связано с большим количеством частичных регрессий после неоадьювантной химиотерапии и операций с бронхоангиопластическим компонентом в основной группе по сравнению с группой контроля.

Послеоперационные осложнения развились у 21 пациента (всего 24 осложнения) обеих групп (21,7%). Различие в количестве осложнений – статистически незначимо ($\chi^2 = 0,018$, $p = 1,000$). Наиболее часто встречались так называемые осложнения II степени – в 20/24 случаях (83,3%), которые были купированы с помощью лекарственной терапии. Наиболее встречаемым была фибрилляция предсердий – 9/24 (37,5%). У пяти больных (22,7%) развилась пневмония оставшейся доли лёгкого. Со стороны послеоперационной раны в 2/24 (8,3%) случаях отмечено нагное-

ние. Послеоперационная анемия, требующая проведения гемотрансфузии, наблюдалась также в 2/24 случаях.

Послеоперационные осложнения III степени наблюдались у 4 больных. Свернувшийся гемоторакс выявлен у 1 больного в контрольной группе, успешно санирован внутривидеальным введением фибринолитиков. У 2/24 пациентов (8,3%) с развившейся эмпиемой плевры проводилась активная консервативная терапия и дренирование плевральной полости, в результате которой явления воспаления были купированы. У 1 пациента (4,2%) основной группы диагностирована несостоятельность шва культи главного бронха на первые сутки, вследствие чего потребовалась реторакотомия и ушивание культи главного бронха с выздоровлением в дальнейшем. Послеоперационной летальности в обеих группах не было.

Осложнения в процессе проводимой периоперационной химиотерапии в обеих группах носили кратковременный и обратимый характер. Наиболее частым осложнением являлась гематологическая токсичность (30,5±7,7%), выраженность которой соответствовала I-II степени согласно критериям CTC-NCI. Лейкопения I-II степени наблюдалась у 11% пациентов, нейтропения I-II степени – у 5,5%, анемия лёгкой степени – у 5,5%, тромбоцитопения I-II степени – у 5,5%. Фебрильных нейтропений отмечено не было.

Несколько реже наблюдались гастроинтестинальные осложнения. Так, тошнота и рвота отмечались в 11,1±5,2% случаев и были I-II степени выраженности. Гепатотоксичность I-II степени отмечена у 8,3±4,6% пациентов. Нефротоксичность выявлена также в 8,3±4,6% случаев. Алопеция составила 11,1±5,2%. Статистически значимых отличий по количеству осложнений при проведении периоперационной химиотерапии в сравниваемых группах не выявлено ($p > 0,05$).

Сроки наблюдения за больными составили от 2 до 48 мес. В основной группе прогрессирование онкологического заболевания наблюдалось у 14/35 (40%) больных (95% ДИ: 25,5-56,4), а в группе контроля – у 21/37 (56,8%) (95% ДИ: 40,9-71,3).

Средняя длительность безрецидивного периода составила в основной группе 33,3 месяцев (95% ДИ: 27,8-38,9), в контрольной группе – 25,2 месяцев (95% ДИ: 19,1-31,3). Различия в исследуемых группах находятся на уровне тенденции: $U = 487$, $p = 0,066$.

Безрецидивная выживаемость (БРВ) в основной группе составила 60,0% (95% ДИ: 43,6-74,5), в группе контроля – 43,2% (95% ДИ: 28,7-59,1). Медиана БРВ в контрольной группе составила 27 месяцев (95% ДИ: 5,7-48,3); различия на уровне тенденции: Log-Rank test $\chi^2 = 3,071$, $p = 0,080$; $OR = 1,808$ (95% ДИ: 0,918-3,561).

В основной группе летальность составила 22,9% (8/35; 95% ДИ: 12,1-39,0), в контрольной группе – 46,0% (17/37; 95% ДИ: 31,0-61,6). Общая выживаемость в основной группе составила 77,1% (95% ДИ: 61,0-87,9), в контрольной группе – 54,1% (95% ДИ: 38,4-69,0), медиана не достигнута. Различия на уровне тенденции: Log-Rank test $\chi^2 = 2,813$, $p = 0,094$; $OR = 2,024$ (95% ДИ: 0,870-4,709) (рис.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нежелательные явления, возникающие при проведении периоперационной персонализированной химиотерапии, умеренно выражены, легко корректируются назначением медикаментозной терапии и не оказывают особого влияния на течение послеоперационного периода. Разработанный алгоритм персонализированного назначения адьювантной химиотерапии больным немелкоклеточным раком лёгкого на основании моле-

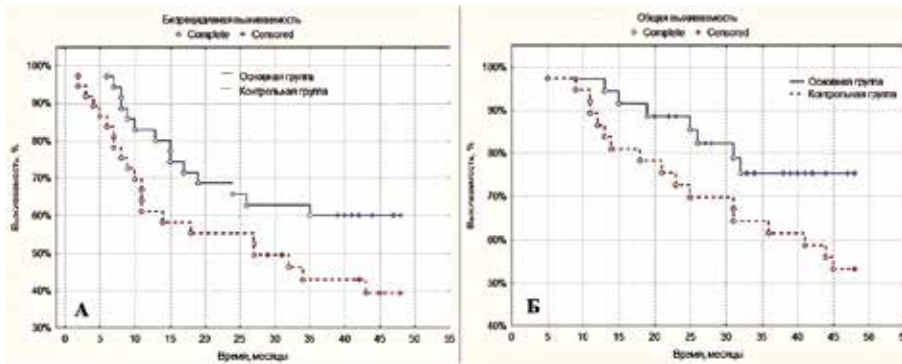


Рис. Безрецидивная (А) и общая (Б) выживаемость больных в исследуемых группах по методу Каплана-Майера

кулярно-генетических характеристик опухоли позволяет преодолеть механизмы резистентности и улучшить отдалённые результаты проводимого комбинированного лечения с повышением

показателей безрецидивной выживаемости на 16,8% и общей выживаемости на 23,0% в сравнении с группой с эмпирическим назначением химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

- Чойнзонов ЕЛ, Жуйкова ЛД, Ананина ОА, Полищук ТВ, Пикалова ЛВ. Выживаемость больных раком лёгкого на территории Томской области (2004-2013 г.г.). *Сибирский онкологический журнал*. 2017;16(4):5-10. Available from: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-4-5-10>.
- Зуков РА, Модестов АА, Сафонцев ИП, Слепов ЕВ, Наркевич АН. Оценка медико-демографических и экономических потерь региона, обусловленных смертностью от рака лёгкого. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2017;25(6):332-5. Available from: <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2017-25-6-332-335>.
- Чойнзонов ЕЛ, Писарева ЛФ, Жуйкова ЛД, Ананина ОА, Одинцова ИН. Заболеваемость злокачественными новообразованиями органов дыхания в Томской области (2005-2016 г.г.). *Вопросы онкологии*. 2018;64(6):732-8.
- GLOBOCAN. URL: <http://globocan.iarc.fr/old/pie/> Accessed April 15, 2019.
- Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl 4):iv1-iv21. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx222>.
- Varela G, Thomas PA. Surgical management of advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2014;6(Suppl 2):S217-S223. Available from: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.34>.
- Юмов ЕЛ, Миллер СВ, Литвяков НВ, Полищук ТВ, Тузииков СА, Черемисина ОВ, и др. Химиотерапия в комбинированном лечении местнораспространённого немелкоклеточного рака лёгкого. *Сибирский онкологический журнал*. 2014;2:9-13.
- Pirker R, Filipits M. Adjuvant therapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer: current status and perspectives. *Clin Lung Cancer*. 2019;20(1):1-6. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.CLLC.2018.09.016>.
- NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2014;383(9928):1561-71. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62159-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62159-5).
- NSCLC Meta-analyses Collaborative Group, Arriagada R, Auperin A, Burdett S, Higgins JP, Johnson DH, Le Chevalier T, Le Pechoux C, Parmar MK, Pignon JP, Souhami RL, Stephens RJ, Stewart LA, Tierney JF, Tribodet H, van Meerbeeck J. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet*. 2010;375(9722):1267-77. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60059-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60059-1).
- Huang ZL, Cao X, Luo RZ, Chen YF, Zhu LC, Wen Z. Analysis of ERCC1, BRCA1, RRM1 and TUBB3 as predictors of prognosis in patients with non-small cell lung cancer who received cisplatin-based adjuvant chemotherapy: A pro-
- Choyznzonov EL, Zhuykova LD, Ananina AO, Polishchuk TV, Pikalova LV. Vyzhivaemost' bol'nykh rakom lyogkogo na territorii Tomskoy oblasti (2004-2013) [Survival of lung cancer patients residing in Tomsk region (2004-2013)]. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2017;16(4):5-10. Available from: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-4-5-10>.
- Zukov RA, Modestov AA, Safontsev IP, Slepov EV, Narkevich AN. Otsenka mediko-demograficheskikh i ekonomicheskikh poter' regiona, obuslovlennykh smertnost'yu ot raka lyogkogo [The evaluation of medical demographic and economic losses of the region conditioned by mortality of lung cancer]. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2017;25(6):332-5. Available from: <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2017-25-6-332-335>.
- Choyznzonov EL, Pisareva LF, Zhuykova LD, Ananina OA, Odintsova IN. Zabol'evaemost' zlokachestvennyimi novoobrazovaniyami organov dykhaniya v Tomskoy oblasti (2005-2016) [Incidence of respiratory system cancer in the Tomsk region (2005-2016)]. *Voprosy onkologii*. 2018;64(6):732-8.
- GLOBOCAN. URL: <http://globocan.iarc.fr/old/pie/> Accessed April 15, 2019.
- Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl 4):iv1-iv21. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx222>.
- Varela G, Thomas PA. Surgical management of advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2014;6(Suppl 2):S217-S223. Available from: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.34>.
- Yumov EL, Miller SV, Litvyakov NV, Polishchuk TV, Tuzikov SA, Cheremisina OV, i dr. Khimioterapiya v kombinirovannom lechenii mestnorasprostranionogo nemelkokletochnogo raka lyogkogo [Chemotherapy in combined modality treatment for locally advanced non-small cell lung cancer]. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2014;2:9-13.
- Pirker R, Filipits M. Adjuvant therapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer: current status and perspectives. *Clin Lung Cancer*. 2019;20(1):1-6. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.CLLC.2018.09.016>.
- NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2014;383(9928):1561-71. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62159-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62159-5).
- NSCLC Meta-analyses Collaborative Group, Arriagada R, Auperin A, Burdett S, Higgins JP, Johnson DH, Le Chevalier T, Le Pechoux C, Parmar MK, Pignon JP, Souhami RL, Stephens RJ, Stewart LA, Tierney JF, Tribodet H, van Meerbeeck J. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet*. 2010;375(9722):1267-77. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60059-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60059-1).
- Huang ZL, Cao X, Luo RZ, Chen YF, Zhu LC, Wen Z. Analysis of ERCC1, BRCA1, RRM1 and TUBB3 as predictors of prognosis in patients with non-small cell lung cancer who received cisplatin-based adjuvant chemotherapy: A pro-

- prospective study. *Oncol Lett.* 2015;11(1):299-305. Available from: <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3894>.
12. Kim ES. Chemotherapy resistance in lung cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2016;893:189-209. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-24223-1_10.
13. Olausson KA, Postel-Vinay S. Predictors of chemotherapy efficacy in non-small-cell lung cancer: a challenging landscape. *Ann Oncol.* 2016;27(11):2004-16. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw321>.
14. Цыганов ММ, Родионов ЕО, Дерюшева ИВ, Миллер СВ, Ибрагимова МК, Писарева ЛФ, и др. Оценка прогностической значимости экспрессии генов монорезистентности в опухоли больных немелкоклеточным раком лёгкого после предоперационной химиотерапии. *Вопросы онкологии.* 2017;63(1):122-7.
- prospective study. *Oncol Lett.* 2015;11(1):299-305. Available from: <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3894>.
12. Kim ES. Chemotherapy resistance in lung cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2016;893:189-209. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-24223-1_10.
13. Olausson KA, Postel-Vinay S. Predictors of chemotherapy efficacy in non-small-cell lung cancer: a challenging landscape. *Ann Oncol.* 2016;27(11):2004-16. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw321>.
14. Tsyganov MM, Rodionov EO, Deryusheva IV, Miller SV, Ibragimova MK, Pisareva LF, et al. Otsenka prognosticheskoy znachimosti ekspressii genov monorezistentnosti v opukhohi bol'nykh nemelkokletochnym rakom lyogkogo posle predoperatsionnoy khimioterapii [Prognostic significance of monoresistance gene expression in tumors of patients with non-small cell lung cancer after preoperative chemotherapy]. *Voprosy onkologii.* 2017;63(1):122-7.

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Родионов Евгений Олегович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения торакальной онкологии, НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет
SCOPUS: 57189622130
Researcher ID: B-7280-2017
ORCID ID: 0000-0003-4980-8986
Author ID: 805452
SPIN-код: 7650-2129
E-mail: rodionov_eo@oncology.tomsk.ru

Миллер Сергей Викторович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения торакальной онкологии, НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
SCOPUS: 56525429400
Researcher ID: C-8970-2012
ORCID ID: 0000-0002-5365-9840
SPIN-код: 6510-9849
Author ID: 558789
E-mail: miller_sv@sibmail.com

Ефтеев Леонид Александрович, младший научный сотрудник отделения торакальной онкологии, НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
ORCID ID: 0000-0002-9054-0742
SPIN-код: 3474-4654
E-mail: efteyco@rambler.ru

Тузиков Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением торакальной онкологии, НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет
SCOPUS: 6507842873
Researcher ID: D-1176-2012
ORCID ID: 0000-0002-0884-1838
Author ID: 455003
SPIN-код: 5662-6431
E-mail: TuzikovSA@oncology.tomsk.ru

Цыганов Матвей Михайлович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
SCOPUS: 55366377400
Researcher ID: A-7212-2014
ORCID ID: 0000-0001-7419-4512
SPIN-код: 1253-0240
E-mail: TsyganovMM@yandex.ru

И AUTHOR INFORMATION

Rodionov Evgeniy Olegovich, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Thoracic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Assistant, Department of Oncology, Siberian State Medical University
SCOPUS: 57189622130
Researcher ID: B-7280-2017
ORCID ID: 0000-0003-4980-8986
Author ID: 805452
SPIN: 7650-2129
E-mail: rodionov_eo@oncology.tomsk.ru

Miller Sergey Viktorovich, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Department of Thoracic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences
SCOPUS: 56525429400
Researcher ID: C-8970-2012
ORCID ID: 0000-0002-5365-9840
SPIN: 6510-9849
Author ID: 558789
E-mail: miller_sv@sibmail.com

Efteev Leonid Aleksandrovich, Junior Researcher, Department of Thoracic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences
ORCID ID: 0000-0002-9054-0742
SPIN: 3474-4654
E-mail: efteyco@rambler.ru

Tuzikov Sergey Aleksandrovich, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Thoracic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences; Professor of the Department of Oncology, Siberian State Medical University
SCOPUS: 6507842873
Researcher ID: D-1176-2012
ORCID ID: 0000-0002-0884-1838
Author ID: 455003
SPIN: 5662-6431
E-mail: TuzikovSA@oncology.tomsk.ru

Tsyganov Matvey Mikhaylovich, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Oncovirology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Medical Research Center of the Russian Academy of Sciences
SCOPUS: 55366377400
Researcher ID: A-7212-2014
ORCID ID: 0000-0001-7419-4512
SPIN: 1253-0240
E-mail: TsyganovMM@yandex.ru

Дерюшева Ирина Валерьевна, младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
SCOPUS: 57194535404
Researcher ID: Q-5607-2017
ORCID ID: 0000-0002-9568-3371
SPIN-код: 5560-6131
E-mail: Irkin_097@mail.ru

Литвяков Николай Васильевич, доктор биологических наук, заведующий лабораторией онковирусологии, НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; старший научный сотрудник, Национальный исследовательский Томский государственный университет
SCOPUS: 6506850698
Researcher ID: C-3263-2012
ORCID ID: 0000-0002-0714-8927
SPIN-код: 2546-0181
E-mail: nvlitv72@yandex.ru

Маркович Виталий Александрович, младший научный сотрудник отделения торакальной онкологии, НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
ORCID ID: 0000-0002-7599-1211
SPIN-код: 2954-8330
Author ID: 968514
E-mail: vitalii.markovich.87@mail.ru

Урмонов Умиджон Бутабекович, аспирант отделения абдоминальной онкологии, НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
ORCID ID: 0000-0003-2804-4227
SPIN-код: 7150-7291
E-mail: Urmonovub@oncology.tomsk.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов
Исследования выполнены при грантовой поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере в рамках программы «Участники молодёжного научно-инновационного конкурса (УМНИК)» (договор (соглашение) № 11783 ГУ/2017 от 3 июля 2017 г.).

Конфликт интересов: отсутствует.

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Родионов Евгений Олегович
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения торакальной онкологии, НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет

634009, Российская Федерация, г. Томск, пер. Кооперативный, 5
Тел.: +7 (952) 8894663
E-mail: rodionov_eo@oncology.tomsk.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: РЕО, МСВ, ТСА, ЛНВ
Сбор материала: ЕЛА, ЦММ, ДИВ, МВА, УУБ
Статистическая обработка данных: ЦММ, МВА, УУБ
Анализ полученных данных: МСВ, ЕЛА, ЦММ, ДИВ, МВА, УУБ
Подготовка текста: РЕО
Редактирование: МСВ, ЕЛА, ТСА, ЛНВ
Общая ответственность: РЕО

Поступила 08.05.2019
Принята в печать 26.09.2019

Deryusheva Irina Valeryevna, Junior Researcher, Oncovirology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Medical Center of the Russian Academy of Sciences
Scopus: 57194535404
Researcher ID: q-5607-2017
ORCID ID: 0000-0002-9568-3371
SPIN: 5560-6131
E-mail: Irkin_097@mail.ru

Litvyakov Nikolay Vasilyevich, Doctor of Biological Sciences, Head of the Oncovirology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Medical Center of Russia Academy of Sciences; Senior Researcher, National Research Tomsk State University
SCOPUS: 6506850698
Researcher ID: C-3263-2012
ORCID ID: 0000-0002-0714-8927
SPIN: 2546-0181
E-mail: nvlitv72@yandex.ru

Markovich Vitaliy Aleksandrovich, Junior Researcher, Department of Thoracic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of Russian Academy of Sciences
ORCID ID: 0000-0002-7599-1211
SPIN: 2954-8330
Author ID: 968514
E-mail: vitalii.markovich.87@mail.ru

Urmonov Umidzhon Butabekovich, Postgraduate Student, Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of Russian Academy of Sciences
ORCID ID: 0000-0003-2804-4227
SPIN: 7150-7291
E-mail: Urmonovub@oncology.tomsk.ru

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs
The research was carried out with the grant support of the Foundation for the Advancement of Small Businesses in Science and Technology within the framework of the Youth Science and Innovation Competition program (contract (agreement) № 11783 SI/2017 of July 3, 2017).

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Rodionov Evgeniy Olegovich
Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Thoracic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Assistant, Department of Oncology, Siberian State Medical University

634009, Russian Federation, Tomsk, lane Kooperativniy, 5
Tel.: +7 (952) 8894663
E-mail: rodionov_eo@oncology.tomsk.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: REO, MSV, TSA, LNV
Data collection: ELA, TMM, DIV, MVA, UUB
Statistical analysis: TMM, MVA, UUB
Analysis and interpretation: MSV, ELA, TMM, DIV, MVA, UUB
Writing the article: REO
Critical revision of the article: MSV, ELA, TSA, LNV
Overall responsibility: REO

Submitted 08.05.2019
Accepted 26.09.2019