

ВЛИЯНИЕ ЭКСПРЕССИИ ТИМИДИЛАТСИНТЕТАЗЫ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕЗОТЕЛИОМОЙ ПЛЕВРЫ КОМБИНАЦИЯМИ ЦИСПЛАТИНА С ПЕМЕТРЕКСЕДОМ ИЛИ ГЕМЦИТАБИНОМ

Т.Д. Карпенко

врач, хирургическое отделение №13, торако-абдоминальный отдел, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; ст. лаборант, кафедра онкологии, факультет дополнительного постдипломного образования, МГМСУ им. А.И. Евдокимова
E-mail: katan4ik@list.ru

Н.А. Козлов

к.м.н., зав. отделом патологической анатомии опухолей человека, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)
E-mail: newbox13@mail.ru

Л.Е. Ротобельская

науч. сотрудник, рентгенодиагностическое отделение, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)
E-mail: lidar@mail.ru

С.Г. Багрова

науч. сотрудник, отделение химиотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)
E-mail: s.bagrova@mail.ru

Б.Е. Полоцкий

д.м.н., профессор, вед. науч. сотрудник, торакальное отделение, отдел торако-абдоминальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)
E-mail: polotskiy.boris@yandex.ru

К.К. Лактионов

д.м.н., зав. хирургическим отделением №13, торако-абдоминальный отдел, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)
E-mail: lkoskos@mail.ru

М.Б. Бычков

д.м.н., профессор, вед. науч. сотрудник, отделение химиотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)
E-mail: mbychkov77@yandex.ru

Стандартная комбинация 1-й линии химиотерапии диссеминированной злокачественной мезотелиомы плевры (ЗМП) на основе препаратов платины в комбинации с пеметрекседом увеличивает частоту объективных ответов, время до прогрессирования, общую выживаемость и качество жизни по сравнению с монотерапией цисплатином. Другая схема комбинированной химиотерапии, которая использовалась с достаточной эффективностью до появления пеметрекседа в клинической практике, – комбинация гемцитабина с препаратами платины. При химиотерапии этими режимами объективный ответ удается получить у 45% больных. Задача исследования – определить, является ли экспрессия тимидилатсинтетазы в опухоли прогностическим маркером эффективности лечения данными схемами у больных с ЗМП.

Ключевые слова: мезотелиома плевры, предикторы эффективности химиотерапии, тимидилатсинтетаза.

Для цитирования: Карпенко Т.Д., Козлов Н.А., Ротобельская Л.Е., Багрова С.Г., Полоцкий Б.Е., Лактионов К.К., Бычков М.Б. Влияние экспрессии тимидилатсинтетазы на эффективность лечения больных злокачественной мезотелиомой плевры комбинациями цисплатина с пеметрекседом или гемцитабином. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018; 21(3): 41–47. DOI: 10.29296/25877313-2018-03-08

Тимидилатсинтетаза – один из ключевых ферментов, контролирующей репликацию ДНК [1]. Этот фермент ускоряет превращение дезоксиури-

динамонофосфата в дезокситимидинмонофосфат, который является единственным источником синтеза тимидина, начальным предшественником для

репликации ДНК. Тимидилатсинтетаза является мишенью для ингибирования некоторых противоопухолевых препаратов, в частности 5-ФУ и томудекса [2]. Пеметрексед – аналог фолиевой кислоты, который ингибирует синтез тимидина [3–5].

Механизм действия пеметрекседа заключается в угнетении активности основных фолатзависимых ферментов: тимидилатсинтетазы (ТС), дегидрофолатредуктазы (ДФР) и глицинамидрибонуклеотид-формилтрансферазы (ГАРФТ), которые участвуют в биосинтезе тимидина и пуриновых нуклеотидов *denovo*. Транспорт пеметрекседа к клетке происходит за счет переносчика фолатов и транспортных систем мембранного протеина, связывающего фолаты. Попав в клетку, пеметрексед быстро трансформируется в полиглутаматные формы при участии фермента фолилполиглутаматсинтетазы. Полиглутаматные формы аккумулируются в клетках и являются более сильными ингибиторами ТС и ГАРФТ. Полиглутамация – зависящий от времени и концентрации процесс, который происходит в опухолевых клетках и в меньшей степени – в нормальных тканях. Метаболиты полиглутамата имеют более продолжительный внутриклеточный период полувыведения, что приводит к более продолжительному действию препарата в опухолевых клетках. Пеметрексед оказывает противоопухолевое действие главным образом за счет ингибирования ТС. В доклинических исследованиях показано, что опухоли с высоким уровнем ТС устойчивы к пеметрекседу [6, 7]. Некоторые ретроспективные исследования установили связь между низкими уровнями ТС и лучшими клиническими результатами химиотерапии на основе пеметрекседа [8–10].

Ретроспективные исследования, проведенные без групп сравнения, не смогли подтвердить, является ли уровень ТС прогностическим маркером эффективности химиотерапии на основе пеметрекседа по сравнению с другими схемами химиотерапии.

Ц е л ь р а б о т ы – определить роль ТС в эффективности лечения злокачественной мезотелиомы плевры (ЗМП).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Авторы предположили, что клинические преимущества режима пеметрексед/цисплатин по сравнению с режимом гемцитабин/цисплатин будут более выражены у пациентов с низкими ТС-экспрессирующими опухолями, чем у пациентов с

высокими ТС-экспрессирующими опухолями. Пациенты случайным образом распределялись в группы в зависимости от режимов химиотерапии и только потом оценивались по уровням иммуногистохимической экспрессии ТС в опухолевых клетках.

Дизайн исследования и пациенты. С января 2006 г. по ноябрь 2016 г. в отделении химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России было отобрано 53 пациента с иммуногистохимически доказанной злокачественной мезотелиомой плевры, которым проведена I линия лечения пеметрекседом или гемцитабином в комбинации с препаратами платины. Из них мужчин – 28 (52,8%), женщин – 25 (47,2%). Средний возраст пациентов составил 52,5 года (от 29 до 76 лет). В исследование включались пациенты с II–IV стадиями заболевания.

С целью верификации диагноза и классификации ЗМП в соответствии с последней номенклатурой «Классификации опухолей легких, плевры и тимуса – 4-й пересмотр» (ВОЗ, 2015) готовые гистологические препараты всех опухолей были пересмотрены патологоанатомом с обязательным иммуногистохимическим исследованием во всех случаях [11].

В 30 (56,6%) случаях на имеющихся парафиновых блоках проведена оценка уровня экспрессии тимидилатсинтетазы. Позитивными считались все случаи с экспрессией маркера в 11–100% ядер опухолевых клеток [12]. По результатам иммуногистохимической экспрессии пациентов стратифицировали либо в ТС-отрицательную, либо в ТС-положительную группу. Кроме этого, обследуемые распределялись в зависимости от режима химиотерапии 1-й линии в группу пеметрексед/цисплатин либо гемцитабин/цисплатин до получения результатов экспрессии ТС, чтобы исключить преднамеренность распределения.

Определяющим фактором включения в исследование был морфологически и иммуногистохимически верифицированный диагноз ЗМП. Другими критериями включения были: возраст 18 лет и старше; отсутствие в анамнезе системной химиотерапии по поводу ЗМП; функциональный статус по шкале ECOG- 0-2; один или более поддающихся измерению поражений плевры по системе mRECIST 1.1. и доступные парафиновые блоки с опухолью для иммуногистохимического анализа экспрессии ТС [13]. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

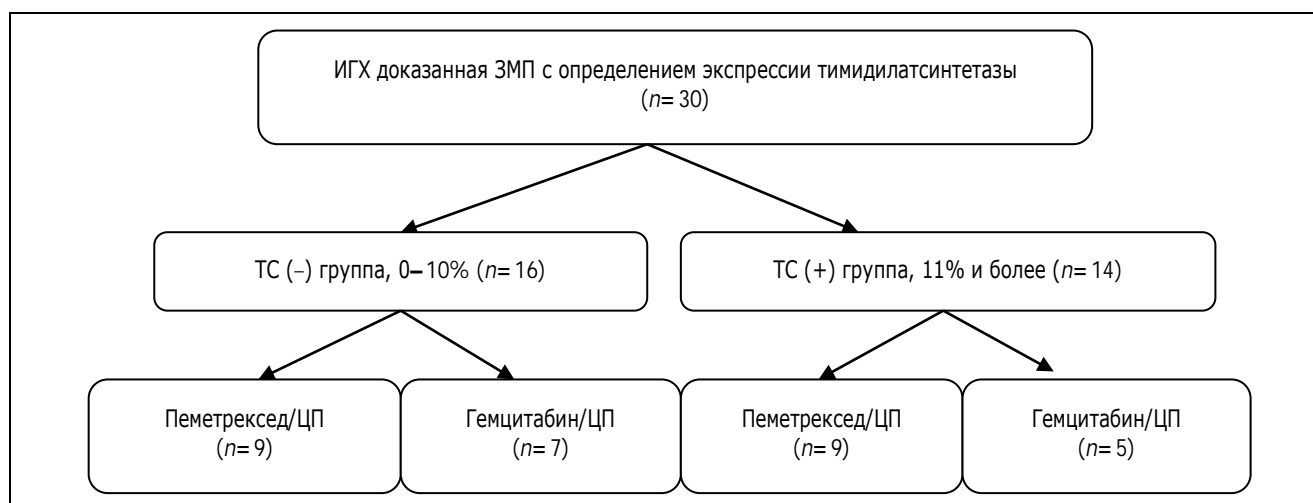


Рис. 1. Дизайн исследования по изучению роли экспрессии тимидилатсинтетазы на эффективность химиотерапии 1-й линии ЗМП. Распределение больных в зависимости от экспрессии ТС и режимов химиотерапии

Режимы химиотерапии [17]. Пеметрексед назначали пациентам в дозе 500 мг/м^2 в/в капельно в 1-й день в виде 10-минутной инфузии со стандартной премедикацией фолиевой кислотой 1000 мкг/сут внутрь за 5–7 дней до пеметрекседа и до 21-го дня после инфузии пеметрекседа, витамина В12 в дозе 1000 мкг в/м однократно в период 1–7 дней до лечения, затем однократно, после каждого третьего цикла химиотерапии (приблизительно каждые 9 недель), антиэметических препаратов (ондансетрон 8 мг , гранисетрон 3 мг) в/в капельно за 30 мин до пеметрекседа и дексаметазона по 4 мг 2 раза в день внутрь за день до химиотерапии, в день лечения и на следующий день после проведенной химиотерапии.

Цисплатин назначали в дозе 75 мг/м^2 в/в капельно в 1-й день через 30 мин после пеметрекседа в виде 2-часовой инфузии на фоне стандартной премедикации и гипергидратации. Цикл лечения составлял 21 день.

Гемцитабин назначали в дозе 1000 мг/м^2 в/в капельно в виде 30-минутной инфузии в 1-й и 8-й дни каждые 21 день.

Лечение продолжалось до максимально запланированных шести курсов или до прогрессирования, или до развития непереносимой токсичности. Запланированная длительность лечения составляла 16 недель. В оценку эффективности лечения включались пациенты, получившие хотя бы одно введение химиопрепаратов.

Методы оценки эффективности лечения. Оценивалась лишь непосредственная эффективность проводимой терапии. Оценка отдаленных

результатов не являлась целью исследования в силу малого числа наблюдений. К непосредственной эффективности лечения относились полная регрессия опухоли (ПЭ – полный эффект) – исчезновение всех поражений на срок не менее 4 недель и частичная регрессия (ЧР) – уменьшение измеряемых очагов на 30% и более [14].

Оценка эффективности лечения проводилась по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки каждые два курса химиотерапии.

Иммуногистохимическая экспрессия тимидилатсинтетазы в ЗМП. На имевшихся у 30 (56,6%) больных парафиновых блоках с опухолью был проведен анализ иммуногистохимической экспрессии ТС по аналогии с определением экспрессии ТС при раке легкого [15]. Подготовленные срезы опухолевой ткани толщиной 4 мкм окрашивались мышинными моноклональными антителами к ТС (TS106, «Santa Cruz Biotechnology», Калифорния) при разведении 1:100 на аутогестейнере Dako («Dako Cytomation») по методике, рекомендованной производителем. Учитывалась только ядерная экспрессия маркера в клетках опухоли на всей площади исследуемого среза независимо от его размеров.

Случаи с мембранной и/или цитоплазматической окраской при отсутствии ядерной экспрессии расценивались как негативные. Для каждого случая был рассчитан процент окрашенных опухолевых клеток. Позитивными считались все случаи с экспрессией маркера в 11–100% опухолевых клеток [12]. В качестве внешнего позитивного кон-

троля окраски использованы срезы аденокарциномы толстой кишки. Интерпретация окраски выполнена одним патологоанатомом, незнакомым с клиническим течением и исходом заболевания. Интенсивность окрашивания опухолевой ткани оценивалась по шкале: 0 (отсутствие окраски), 1 (слабая) и 2 (умеренная-выраженная). Для финальной оценки процент окрашенных клеток опухоли умножали на интенсивность окрашивания в баллах, получая полуколичественный H-счет с возможным диапазоном, от 0 до 300. Пороговым уровнем считался уровень 10 H-баллов.

Статистическая обработка данных. Связь экспрессии ТС клетками ЗМП с клинико-патологическими признаками оценивали с помощью тестов Фишера и Уилкоксона–Манна–Уитни. Различия в значениях проверяли с помощью логарифмического теста, определяли двухсторонними тестами; при $p < 0,05$ различия считались достоверными. Многофакторный анализ проводили с использованием модели регрессии Кокса, включающей только клинические переменные и маркеры экспрессии антител, которые имели значение при однофакторном анализе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-морфологические характеристики исследуемой группы представлены в табл. 1.

Таблица 1. Клинико-морфологические характеристики пациентов

Параметр		Число пациентов (n=30)	%
Пол	Мужской	13	43
	Женский	17	57
Возраст; медиана (диапазон), лет	57 (29–76)		
	<65	12	40
	≥65	18	60
ЕСОГ	0	11	36,7
	1	16	53,3
	2	3	10
Стадия	II	1	3,4
	III	9	30
	IV	20	66,6
Гистологический тип	Эпителиоидный	22	73,3
	Неэпителиоидный	8	27

У большинства больных выявлена эпителиоидная ЗМП – 73,3%. Средний возраст больных составил 57 лет (в диапазоне 29–76 лет). Отмечено незначительное преобладание женщин (57%).

Характеристика пациентов в зависимости от уровня экспрессии ТС и режима лечения представлена в табл. 2. Ввиду малых групп для наблюдения различия в полученных данных не достоверны ($p < 0,2$).

Таблица 2. Характеристики пациентов в зависимости от уровня экспрессии ТС в клетках ЗМП и режима химиотерапии 1-й линии

Параметр		ТС (-) группа (n=16)		ТС (+) группа (n=14)	
		PP (n=9) (56,3%)	GP (n=7) (43,7%)	PP (n=9) (64,3%)	GP (n=5) (35,7%)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Пол	Мужской	5 (55,5)	2 (28,6)	5 (55,5)	1 (20,0)
	Женский	4 (44,5)	5 (71,4)	4 (44,5)	4 (80,0)
Возраст	<65	2 (22,2)	1 (14,3)	4 (44,5)	5 (100)
	≥65	7 (77,8)	6 (85,7)	5 (55,5)	0 (0)
ЕСОГ	0	3 (33,3)	4 (57,1)	2 (22,2)	2 (40,0)
	1	5 (55,5)	3 (42,9)	7 (77,8)	1 (20,0)
	2	1 (11,2)	0 (0)	0 (0)	2 (40,0)
Стадия	II	1 (11,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	III	2 (22,2)	1 (14,3)	3 (33,3)	3 (60,0)
	IV	6 (66,6)	6 (85,7)	6 (66,6)	2 (40,0)
Гистологический тип опухоли	Эпителиоидный	8 (88,8)	5 (71,4)	6 (66,6)	3 (60,0)
	Неэпителиоидный	1 (11,2)	2 (28,6)	3 (33,4)	2 (40,0)

Примечание: PP – пеметрексед/цисплатин, GP – гемцитабин/цисплатин.

Прогностическая роль тимидилатсинтетазы в лечении ЗМП. Частота объективных ответов составила 55% для группы пеметрексед/цисплатин и 57% для группы гемцитабин/цисплатин ($p < 0,2$) в ТС-отрицательной группе; частота объективных ответов в ТС-положительной группе составила 22 и 40% соответственно ($p = 1,0$) (рис. 2).

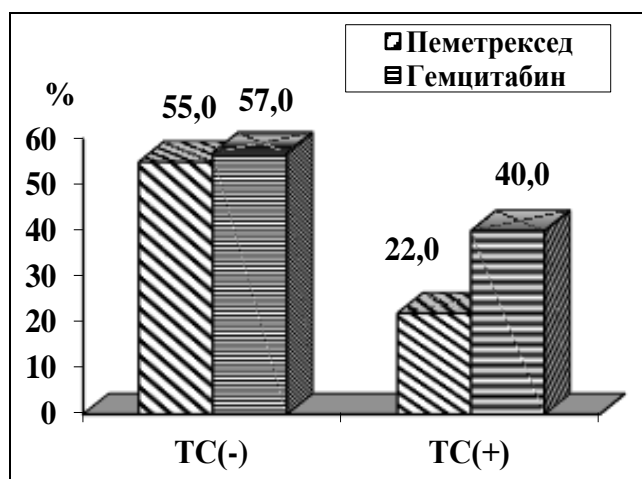


Рис. 2. Частота объективных ответов в зависимости от режима химиотерапии 1-й линии и экспрессии тимидилатсинтетазы в клетках ЗМП

При логистическом регрессионном анализе, включающем множественные параметры, полученные результаты не менялись. Статистической достоверности не было получено в силу малого числа наблюдений в исследуемых группах.

Дискуссия. Злокачественная мезотелиома плевры до сих пор остается редкой, малоизученной опухолью с неблагоприятным прогнозом и низкой чувствительностью к химиотерапии. За последние 10 лет отмечен неуклонный рост заболеваемости. Без лечения средняя продолжительность жизни составляет 9 мес., а 5-летняя выживаемость не превышает 3%. Стандартом терапии 1-й линии нерезектабельной мезотелиомы является комбинация пеметрекседа с цисплатином, показавшая увеличение частоты объективных ответов до 41%, медианы выживаемости без прогрессирования до 5,7 мес. и медианы общей выживаемости до 12,1 мес., что оказалось статистически значимо выше указанных показателей при монотерапии цисплатином [16, 17]. Результаты исследования II фазы также показали увеличение медианы выживаемости без прогрессирования до 6,5 мес. и общей выживаемости до 12,7 мес. на фоне комбинированного режима химиотерапии пеметрекседа с карбо-

платином [18]. В течение последних 14 лет пеметрексед остается приоритетным препаратом при выборе лечения неоперабельной ЗМП. Учитывая то, что его противоопухолевое действие главным образом осуществляется за счет ингибирования ТС и что при некоторых исследованиях выявлена связь с высоким уровнем ТС и резистентностью к данному антифолату, проанализирован эффективность двух наиболее активных режимов химиотерапии 1-й линии ЗМП в зависимости от уровня экспрессии тимидилатсинтетазы в опухолевых клетках.

ВЫВОДЫ

Полученные данные свидетельствуют от том, что по частоте объективных ответов в ТС-отрицательной группе режим пеметрексед/цисплатин не уступает режиму гемцитабин/цисплатин. Но в ТС-положительной группе эти показатели составили 22 и 40% соответственно, что указывает на то, что экспрессию ТС можно использовать в качестве потенциального прогностического маркера эффективности лечения. Дополнительные перспективные исследования с участием более крупных когорт, возможно, подтвердят диагностическую ценность экспрессии данного белка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Danenberg P.V. Thymidylate synthase: a target enzyme in cancer chemotherapy // *Biochim. Biophys. Acta.* 1977. № 473. P. 73–92.
2. Абсаямова О.В., Степанова Е.В., Личиницер М.Р. Значение уровня тимидилатсинтетазы для прогноза и эффекта химиотерапии при колоректальном раке // *Современная онкология.* 2004. № 4. С. 155–157.
3. Adjei A. Pharmacology and mechanism of action of pemetrexed // *Clin Lung Cancer.* 2004. V. 5. № 2. P. 51–55.
4. Calvert A. Biochemical Pharmacology of pemetrexed // *Oncology.* 2004. V. 18. № 13. P. 13–17.
5. Hanauske A., Chen V., et al. Pemetrexed disodium: a novel antifolate clinically active against multiple solid tumors // *The Oncol.* 2001. № 6. P. 363–373.
6. Hashimoto H., Ozeki Y., Sato M., et al. Significance of thymidylate synthase gene expression level in patients with adenocarcinoma of the lung // *Cancer.* 2006. № 106. P. 1595–1601.
7. Ozasa H., Oguri T., Uemura T., et al. Significance of thymidylate synthase for resistance to pemetrexed in lung cancer // *Cancer Sci.* 2010. № 101. P. 161–166.
8. Chen C., Chang Y., Shih J., et al. Thymidylate synthase and dihydrofolate reductase expression in non-small-cell lung carcinoma: The association with treatment efficacy of pemetrexed // *Lung Cancer.* 2011. № 74. P. 132–138.
9. Christoph D.C., Asuncion B.R., Hassan B., et al. Significance of folate receptor alpha and thymidylate synthase protein expression in patients with non-small-cell lung cancer treated with pemetrexed // *J. Thorac. Oncol.* 2013. № 8. P. 19–30.

10. *Nicolson M.C., Fennell D.A., Ferry D., et al.* Thymidylate synthase expression and outcome of patients receiving pemetrexed for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer in a prospective blinded assessment phase II clinical trial // *J. Thorac. Oncol.* 2013. № 8. P. 930–939.
11. *Travis W.D., Brambilla E., Burke A.P., Marx A., and Nicholson A.G.* WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France. 2015.
12. *Jong-Mu Sun, et al.* Pemetrexed Plus Cisplatin Versus Gemcitabine Plus Cisplatin According to Thymidylate Synthase Expression in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Biomarker-Stratified Randomized Phase II Trial // *J. of Clin. Oncol.* 2015. V. 22. № 33. P. 2450–2456.
13. *Myrne M.J., Nowak A.K.* Modified RECIST criteria of assessment of response in malignant pleural mesothelioma // *Ann. Oncol.* 2004. № 15. P. 257–260.
14. *Бычков М.Б., Багрова С.Г., Карпенко Т.Д.* Стабилизация болезни как важный фактор оценки эффективности лечения и прогноза выживаемости у онкологических больных // Российский онкологический журнал. 2016. Т. 21. № 1–2. С. 6–10.
15. *Sun J.M., Han J., Ahn J.S., et al.* Significance of thymidylate synthase and thyroid transcription factor 1 expression in patients with nonsquamous non-small-cell lung cancer treated with pemetrexed-based chemotherapy // *J. Thorac. Oncol.* 2011. № 6. P. 1392–1399.
16. *Бычков М.Б., Багрова С.Г., Карпенко Т.Д., Кузьминов А.Е.* Практические рекомендации по лекарственному лечению мезотелиомы плевры // *Злокачественные опухоли.* 2016. Т. 4. № 2. С. 42–44.
17. *Ceresoli G.L., Zucali P.A., Favaretto A.G., et al.* Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma // *J. Clin. Oncol.* 2006. № 24. P. 1443–1438.
18. *Vogelzang N.J. et al.* Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma // *J. Clin. Oncol.* 2003. V. 21. № 14. P. 2636–2644.

Поступила 18 октября 2017 г.

THE ROLE OF THYMIDYLATE SYNTHETASE IN THE EFFICACY OF TREATMENT OF MALIGNANT PLEURAL MESOTHELIOMA WITH PEMETREXED/CISPLATIN REGIMENS VERSUS GEMCITABINE/CISPLATIN

© Authors, 2018

T.D. Karpenko

Thephysician of the Surgical Department №13 Thoraco-Abdominal Department,
Federal State Budgetary Institution «SMRC Oncology. N.N. Blokhin» of the Russian Ministry of Health (Moscow);
Senior Laboratory Assistant, Department of Oncology, Faculty of Post-Graduate Further Education,
MSMSU after. A.I. Evdokimov (Moscow)
E-mail: katan4ik@list.ru

N.A. Kozlov

Ph.D. (Med.), Head of Pathology Department,
Federal State Budgetary Institution «SMRC Oncology. N.N. Blokhin» of the Russian Ministry of Health (Moscow)
E-mail: newbox13@mail.ru

L.E. Rotobelskaya

Research Scientist, Department of Radiology and Diagnosis,
Federal State Budgetary Institution «SMRC Oncology. N.N. Blokhin» of the Russian Ministry of Health (Moscow)
E-mail: lidar@mail.ru

S.G. Bagrova

Research Scientist, Department of Chemotherapy,
Federal State Budgetary Institution «SMRC Oncology. N.N. Blokhin» of the Russian Ministry of Health (Moscow)

B.E. Polotskiy

Dr.Sc. (Med.), Professor, Senior Research Scientist, Thoracic Department of Thoraco-Abdominal Oncology Department,
Federal State Budgetary Institution «SMRC Oncology. N.N. Blokhin» of the Russian Ministry of Health (Moscow)
E-mail: polotskiy.boris@yandex.ru

K.K. Laktionov

Dr.Sc. (Med.), Head of the Department №13 Thoraco-Abdominal Department,
Federal State Budgetary Institution «SMRC Oncology. N.N. Blokhin» of the Russian Ministry of Health (Moscow)
E-mail: lkoskos@mail.ru

M.B. Bychkov

Dr.Sc. (Med.), Professor, Senior Research Scientist, Department of Chemotherapy,
Federal State Budgetary Institution «SMRC Oncology. N.N. Blokhin» of the Russian Ministry of Health (Moscow)
E-mail: mbychkov77@yandex.ru

Standard 1-line treatment for disseminated MPM is systemic chemotherapy based on Platinum drugs in combination with pemetrexed or raltitrexed. This combination showed an increase of objective responses, time to progression, overall survival and quality of life compared with cisplatin alone. Another scheme of combination chemotherapy that was used with effective enough until the advent of pemetrexed in clinical practice is a combination of gemcitabine plus Platinum drugs. The objective effect can be obtained in 45% of patients due to combined chemotherapy. We investigated whether thymidylate synthase (TS) expression is a predictive marker for the clinical outcome of pemetrexed/cisplatin in patients with malignant pleural mesothelioma. From January 2006 to November 2016 in the department of chemotherapy Federal State Budgetary Institution «SMRC Oncology. N.N. Blokhin» of the Russian Ministry of Health (Moscow) selected 53 patients who underwent the first line of treatment with pemetrexed or gemcitabine in combination with platinum. The average age was 52.5 years (from 29 to 76 years). There were 28 men (52.8%), women - 25 (47.2%). With stage II - 3.4% (1), stage III - 30% (9) and with stage IV - 66.6% (20). Epithelioid MPM was detected - 73.3%. ECOG 0 - 36.7% (11), ECOG 1 53.3% (16) and ECOG 2 - 10% (3). All patients were divided into two groups depending on the expression of TS in tumor cells: TS-negative group 53.3% (16) and TS-positive group 46.6% (14). Additionally, patients were divided into two groups, depending on the chemotherapy regimen used. The rate of objective responses (ROO) in the TS-negative group was 55% in the pemetrexed / cisplatin group and 57% in the gemcitabine / cisplatin group. For TS-positive group accounted for 22% and 40%, respectively. The data allow us to consider the expression of TS as a potential prognostic marker. Additional prospective studies involving larger cohorts may confirm the predictive role of TS expression in tumor cells in the treatment of MPM.

Key words: pleural mesothelioma, predictors of the effectiveness of chemotherapy, thymidylate synthetase.

For citation: Karpenko T.D., Kozlov N.A., Rotobelskaya L.E., Bagrova S.G., Polotskiy B.E., Laktionov K.K., Bychkov M.B. The role of thymidylate synthetase in the efficacy of treatment of malignant pleural mesothelioma with pemetrexed/cisplatin regimens versus gemcitabine/cisplatin. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2018;21(3):41-47. DOI: 10.29296/25877313-2018-03-08

REFERENCES

1. Danenberg P.V. Thymidylate synthase: a target enzyme in cancer chemotherapy // Biochim. Biophys. Acta. 1977. № 473. P. 73-92.
2. Absaljamova O.V., Stepanova E.V., Lichinicer M.R. Znachenie urovnja timidilatsintetazy dlja prognoza i jeffekta himioterapii pri kolorektal'nom rake // Sovremennaja onkologija. 2004. № 4. S. 155-157.
3. Adjei A. Pharmacology and mechanism of action of pemetrexed // Clin Lung Cancer. 2004. V. 5. № 2. P. 51-55.
4. Calvert A. Biochemical Pharmacology of pemetrexed // Oncology. 2004. V. 18. № 13. P. 13-17.
5. Hanauske A., Chen V., et al. Pemetrexed disodium: a novel antifolate clinically active against multiple solid tumors // The Oncol. 2001. № 6. P. 363-373.
6. Hashimoto H., Ozeki Y., Sato M., et al. Significance of thymidylate synthase gene expression level in patients with adenocarcinoma of the lung // Cancer. 2006. № 106. P. 1595-1601.
7. Ozasa H., Oguri T., Uemura T., et al. Significance of thymidylate synthase for resistance to pemetrexed in lung cancer // Cancer Sci. 2010. № 101. P. 161-166.
8. Chen C., Chang Y., Shih J., et al. Thymidylate synthase and dihydrofolate reductase expression in non-small-cell lung carcinoma: The association with treatment efficacy of pemetrexed // Lung Cancer. 2011. № 74. P. 132-138.
9. Christoph D.C., Asuncion B.R., Hassan B., et al. Significance of folate receptor alpha and thymidylate synthase protein expression in patients with non-small-cell lung cancer treated with pemetrexed // J. Thorac. Oncol. 2013. № 8. P. 19-30.
10. Nicolson M.C., Fennell D.A., Ferry D., et al. Thymidylate synthase expression and outcome of patients receiving pemetrexed for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer in a prospective blinded assessment phase II clinical trial // J. Thorac. Oncol. 2013. № 8. P. 930-939.
11. Travis W.D., Brambilla E., Burke A.P., Marx A., and Nicholson A.G. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France. 2015.
12. Jong-Mu Sun, et al. Pemetrexed Plus Cisplatin Versus Gemcitabine Plus Cisplatin According to Thymidylate Synthase Expression in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Biomarker-Stratified Randomized Phase II Trial // J. of Clin. Oncol. 2015. V. 22. № 33. P. 2450-2456.
13. Myrne M.J., Nowak A.K. Modified RECIST criteria of assessment of response in malignant pleural mesothelioma // Ann. Oncol. 2004. № 15. P. 257-260.
14. Bychkov M.B., Bagrova S.G., Karpenko T.D. Stabilizacija bolezni kak vazhnyj faktor ocenki jeffektivnosti lechenija i prognoza vyzhivaemosti u onkologicheskij bol'nyh // Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 2016. T. 21. № 1-2. S. 6-10.
15. Sun J.M., Han J., Ahn J.S., et al. Significance of thymidylate synthase and thyroid transcription factor 1 expression in patients with nonsquamous non-small-cell lung cancer treated with pemetrexed-based chemotherapy // J. Thorac. Oncol. 2011. № 6. P. 1392-1399.
16. Bychkov M.B., Bagrova S.G., Karpenko T.D., Kuz'minov A.E. Prakticheskie rekomendacii po lekarstvennomu lecheniju mezoteliovy plevry // Zlo-kachestvennyye opuholi. 2016. T. 4. № 2. S. 42-44.
17. Ceresoli G.L., Zucali P.A., Favaretto A.G., et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma // J. Clin. Oncol. 2006. № 24. P. 1443-1438.
18. Vogelzang N.J. et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma // J. Clin. Oncol. 2003. V. 21. № 14. P. 2636-2644.