

УДК 616-006.48-085.277.3:57.083.3

С.А. Полозкова, Е.В. Степанова, А.Ю. Барышников, В.В. Делекторская, Н.А. Козлов,  
В.А. Горбунова, Н.Ф. Орел, А.А. Маркович

**ЭКСПРЕССИЯ MGMT В ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ  
С НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ РЕЖИМАМИ НА ОСНОВЕ АРАНОЗЫ**

ФБГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

**Контактная информация**

Полозкова Светлана Александровна, клинический аспирант отделения химиотерапии НИИ клинической онкологии

адрес: 115478 Москва, Каширское шоссе, 24; тел. +7(499)324-94-79

e-mail: [elevana@list.ru](mailto:elevana@list.ru)

Статья поступила 06.11.2013, принята в печать 08.11.2013.

**Резюме**

**Цель данного исследования** – изучение взаимосвязи экспрессии O<sup>6</sup>-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы с эффективностью химиотерапии на основе Аранозы, локализацией первичной опухоли и степенью ее дифференцировки у пациентов с НЭО. Оценка экспрессии MGMT проводилась с помощью иммуногистохимического метода. В исследование были включены 37 пациентов. Отсутствие экспрессии MGMT коррелировало с наличием объективного радиологического и биохимического ответов на лечение ( $p=0,09$  и  $0,13$  соответственно), а также с локализацией первичной опухоли (было более характерно для НЭО поджелудочной железы,  $p=0,13$ ). Установлено отсутствие взаимосвязи степени дифференцировки опухоли и экспрессии MGMT в опухолевых клетках ( $p=0,45$ ). Медианы выживаемости без прогрессирования в группе с отсутствием и наличием экспрессии MGMT составили 11,9 и 7,9 мес. соответственно ( $p=0,59$ ). Таким образом, необходимы мультицентровые проспективные клинические исследования и стандартизация методики определения экспрессии MGMT ИГХ методом, чтобы подтвердить корреляцию между статусом MGMT и ответом на лечение алкилирующими препаратами у пациентов с НЭО.

**Ключевые слова:** O<sup>6</sup>-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза, нейроэндокринные опухоли, Араноза, иммуногистохимический метод исследования.

S.A. Polozkova, E.V. Stepanova, A.Yu. Baryshnikov, V.V. Delektorskaya, N.A. Kozlov,  
V.A. Gorbounova, N.F. Orel, A.A. Markovich

**O<sup>6</sup>-METHYLGUANINE-DNA-METHYLTRANSFERASE EXPRESSION IN PATIENTS  
WITH NEUROENDOCRINE TUMORS TREATED WITH ARANOZA-BASED REGIMENS**

FSBI «N.N. Blokhin RCRC» RAMS, Moscow

**Abstract**

The aim of the study was to assess O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA-methyltransferase expression in neuroendocrine tumors and to correlate with the efficacy of aranoza-based chemotherapy, primary tumor location and tumor differentiation. O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA-methyltransferase expression was assessed by immunohistochemistry in tumor specimens. A total of 37 patients were enrolled. Absence of O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA-methyltransferase expression was associated with objective radiographic response ( $p=0,09$ ), objective biochemical response ( $p=0,13$ ) and primary tumor location (more frequent in pancreatic neuroendocrine tumors,  $p=0,13$ ). There was no significant difference in the tumor differentiation between tumors with the absence of O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA-methyltransferase expression and tumors with O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA-methyltransferase expression ( $p=0,45$ ). The median progression free survival for patients with absence of O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA-methyltransferase expression was 11,9 months compared with 7,9 months for patients with O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA-methyltransferase expression ( $p=0,59$ ). Multicenter prospective trials and optimizing immunohistochemistry are needed to evaluate the role of O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA-methyltransferase expression as a predictor to alkylating agent sensitivity.

**Key words:** O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA-methyltransferase, neuroendocrine tumors, Aranoza, immunohistochemistry.

**Введение**

Алкилирующие препараты, такие как стрептозотин, дакарбазин, темозоломид, активно используются в лечение НЭО [9; 10; 14; 15; 21; 22; 24; 25; 29; 33–35].

Цитотоксический механизм действия данной группы противоопухолевых средств связан с индукцией метилирования ДНК в O<sup>6</sup>-позиции гуанина, что, в конечном счете, приводит к апоптозу и смерти опухолевой клетки [27]. Однако для защиты генома в организме существует множество путей ответа на повреждения ДНК, которые могут снижать эффективность химиотерапии [4].

Так, фермент O<sup>6</sup>-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза, отвечает за восстановление структуры

ДНК путем переноса алкильной группы с O<sup>6</sup>-атома гуанина ДНК на свой остаток цистеина и тем самым приводит к развитию резистентности опухолевых клеток к O<sup>6</sup>-алкилирующим агентам [13; 17; 18; 23; 31]. В клинических исследованиях предпринимаются попытки объяснить разницу в чувствительности опухолей к терапии алкилирующими препаратами наличием или отсутствием экспрессии MGMT в опухолевой ткани, которая может быть определена ИГХ методом [1; 8; 11; 12; 26; 32].

Так было показано, что среди пациентов с меланомой и глиобластомой, при лечении темозоломидом, отсутствие экспрессии MGMT в опухолевых клетках было ассоциировано с большей чувствительностью к препарату и улучшением выживаемости [7; 12; 16; 18; 19; 28].

## Материалы и методы

### Оценка экспрессии MGMT в образцах опухолевой ткани

ИГХ методы исследования проводились в лаборатории биомаркеров и механизмов опухолевого ангиогенеза НИИ ЭД и ТО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. Для исследования использовался биопсийный и послеоперационный материал опухолевой ткани, полученный от 37 пациентов. Иммуногистохимический анализ проводили на срезах с парафиновых блоков опухолей, предназначенных для стандартного морфологического исследования. В качестве первичных антител использовали моноклональные мышинные антитела против MGMT (AGT) [клон MAB 16200, Millipore, разведение 1 : 50]. Парафиновые срезы депарафинировали и регидратировали по стандартной методике. Для «демаскировки» антигенов проводили прогревание срезов на водяной бане в предварительно нагретом до 95–99 °С цитратном буфере (pH=6,0) в течение 30 мин. Затем стекла охлаждали при комнатной температуре в течение 15–20 мин и переносили в фосфатный буфер<sup>1</sup> на 5 мин. Для блокирования эндогенной пероксидазы срезы инкубировали 20 мин в темноте с 3 %-ным р-ром перекиси водорода, приготовленным на дистиллированной воде, а затем промывали 5 мин в фосфатном буфере. Для блокирования неспецифического связывания антител срезы инкубировали 15 мин с 1 %-ным р-ром бычьего сывороточного альбумина. Инкубацию с первичными антителами проводили при 4 °С в течение 16–18 ч. После первичных антител стекла промывали 2 раза по 5 мин в фосфатном буфере. Инкубацию со вторыми антителами, меченными пероксидазой [Histostain-Plus (Invitrogen)], проводили при комнатной температуре в течение 20 минут и затем срезы промывали 2 раза по 5 мин.

Для визуализации ИГХ-реакции использовали DAB+систему [DAKO]. Реакцию проводили в темноте в течение 5–10 мин. Срезы докрашивали гематоксилином Майера и заключали в полимерную синтетическую среду.

Оценку результатов окрашивания проводили с применением светового микроскопа «NIKON» (Япония) под увеличением  $\times 10$ ,  $\times 20$  и  $\times 40$ . Для всех маркеров оценивали локализацию в клетке (ядро и/или цитоплазма) и интенсивность окрашивания

0 – отсутствие окрашивания,

1+ – слабая,

2+ – средняя,

3+ – сильная интенсивность окрашивания.

Количество положительных клеток оценивали в зонах, содержащих их максимальное количество. Опухоль считали положительной по MGMT, если в ткани новообразования окрашивалось более 10 % опухолевых клеток с интенсивностью 1+ и выше [5].

### Идентификация пациентов, получивших лечение на основе Аранозы

Мы изучили результаты лечения пациентов с метастатическими НЭО, получивших лечение на основе Аранозы.

Араноза (3-/ $\alpha$ -L-арабинопиранозил-1/-метил-1-нитрозомочевина) – отечественный препарат, метильное производное нитрозомочевины, в котором носителем цитотоксической группы является моносакхарид L-арабиноза [3]. При сравнении инги-

бирующего эффекта Аранозы и Стрептозотоцина на синтез ДНК в опухолевых клетках обнаружено, что Араноза более длительно (96 ч), чем Стрептозотин (24 ч) тормозит синтез ДНК в этих клетках [2]. Араноза вызывает ингибирование синтеза ДНК за счет одонитевых разрывов, подавления активности ДНК-полимераз и метилирования гуанина в положении O<sup>6</sup>.

При этом образующийся O<sup>6</sup>-метилгуанин репарируется ферментом MGMT, активность которого, в конечном счете, определяет реализацию цитотоксического действия Аранозы [6]. Формой выпуска препарата является лиофилизированный порошок для приготовления раствора для внутривенных инъекций во флаконах по 500 мг.

У всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с требованиями Хельсинской Декларации (пересмотр 2000 г.).

Для оценки радиологического ответа на лечение использовалась шкала RECIST, версия 1.0. [36]. Биохимический ответ определялся как объективный при снижении исходного уровня ХГА в плазме крови при 2 последовательных измерениях у пациентов с исходно повышенным уровнем на 50 % и более. ВБП рассчитывалась от момента начала терапии на основе Аранозы до даты прогрессирования заболевания или смерти от любой причины по методу Каплан-Майер. Сравнение выживаемости без прогрессирования проводилось с помощью лог-ранк теста (log-rank test). Сравнение между ответом и характеристиками опухоли, лабораторными показаниями проводилось с помощью точного критерия Фишера (Fisher's exact test) при малых выборках или по  $\chi^2$ -критерию Пирсона. Различия считались статистически значимыми, если вероятность справедливости нулевой гипотезы (p) была меньше 0,05. Все расчеты и графическое оформление полученных результатов выполнены в пакете статистического анализа Statistica 10.0.

## Результаты

В исследование включены данные о 37 пациентах с доступными образцами ткани опухоли для исследования экспрессии MGMT, 13 мужчин и 24 женщины. Медиана возраста – 51 год. У 20 пациентов были диагностированы НЭО поджелудочной железы, у 17 – непанкреатические НЭО. До начала лечения на основе Аранозы хирургическое лечение было проведено 26 пациентам, биотерапия аналогами Соматостатина – 11 пациентам, иммунотерапия – 7 пациентам, химиотерапия (1–2 линии) – 33 пациентам и химиотерапия третьей и последующих линий – 4 пациентам. Высокодифференцированные (G<sub>1,2</sub>) НЭО были диагностированы у 29 пациентов, низкодифференцированные (G<sub>3</sub>) НЭО – у 8 пациентов. Поражение более двух органов метастатическим процессом отмечено у 12 пациентов. Лечение Аранозой в монорежиме проведено 12 пациентам, Аранозой в комбинации с Капецитабином – 14, с Темозоломидом – 10 и Доксорубицином – 1 пациенту соответственно. Исходно повышенный уровень хромогранина А наблюдался у 21 пациента.

Характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Экспрессия MGMT была оценена при иммуногистохимическом исследовании в 37 образцах опухолевой ткани. Так, у 18 пациентов (6 непанкреатических НЭО и 12 НЭО поджелудочной железы) наблюдалось ее отсутствие, а у 19 пациентов

<sup>1</sup>Здесь и далее pH буфера = 7,4

(11 неопанкреатических НЭО и 8 НЭО поджелудочной железы) – ее наличие (рис. 1; см. обложку, табл. 2).

Таким образом, отсутствие экспрессии MGMT было более распространенным при НЭО поджелудочной железы, чем при неопанкреатических НЭО – 60 % (12/20) против 35 % (6/17;  $p$  по  $\chi^2 = 0,13$ ).

В нашем исследовании при НЭО поджелудочной железы частота объективного ответа (по шкале RECIST 1.0.) была выше, чем при неопанкреатических НЭО – 45 % (9/20) против 24 % (4/17;  $p$  по точному критерию Фишера=0,17) (табл. 3), а медиана ВВП составила 11,5 мес. против 7,9 мес. ( $p$  по точному критерию Фишера=0,4; рис. 2).

Экспрессия MGMT в опухолевых клетках не зависела от степени дифференцировки опухоли ( $p$  по точному критерию Фишера=0,45; табл. 4).

При отсутствии экспрессии MGMT в опухолевой ткани частота объективного эффекта (шкала RECIST 1.0.) была выше – 50 % (9/18) против 21 % (4/19) ( $p$  по точному критерию Фишера=0,09), объективный биохимический ответ наблюдался чаще – 61 % (11/18) против 37 % (7/19;  $p$  по  $\chi^2 = 0,13$ ), а медиана ВВП была продолжительнее – 11,9 мес. против – 7,9 мес. ( $p$  по log-rank критерию=0,59), чем при ее наличии (табл. 5, рис. 3).

## Обсуждение

В ряде исследований, было показано, что отсутствие экспрессии MGMT более свойственно панкреатическим НЭО (35–50 %) и менее – гастроинтестинальным (<1 %), что объясняет большую чувствительность первых к лечению алкилирующими препаратами [23; 20]. И в нашем исследовании отсутствие экспрессии MGMT было более свойственно НЭО поджелудочной железы, чем неопанкреатическим ( $p$  по  $\chi^2 = 0,13$ ).

В ретроспективном исследовании S. Ekeblad et al. (2007) 36 пациентов с метастатическими НЭО (12 с НЭО поджелудочной железы и 24 с неопанкреатическими) получили лечение Темозоломидом (100-150 мг/м<sup>2</sup>/сут. в течение 5 суток каждые 4 нед.).

Частичный эффект был достигнут у 31 % (4/13) больных с карциноидами бронхов и у 8 % (1/12) больных с НЭО поджелудочной железы (шкала RECIST 1.0.).

Биохимический ответ в виде снижения уровня хромогранина А на 50 % и более от первоначального был зафиксирован у 19 % (5/27) пациентов. Не было определено значимой разницы во времени до прогрессирования между пациентами с бронхиальными карциноидами и НЭО поджелудочной железы.

Таблица 1

Демографические характеристики пациентов (n=37)

| Параметры                                                             | Показатели |
|-----------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Пол, n (%):</b>                                                    |            |
| -мужчины                                                              | 13 (35%)   |
| -женщины                                                              | 24 (65%)   |
| <b>Медиана возраста (лет):</b>                                        | 51         |
| <b>Статус по шкале ECOG, n (%):</b>                                   |            |
| -0                                                                    | 6 (16%)    |
| -1                                                                    | 30 (81%)   |
| -2                                                                    | 1 (3%)     |
| <b>Локализация первичного очага, n (%):</b>                           |            |
| Поджелудочная железа                                                  | 20 (54%)   |
| Другие                                                                | 17 (46%)   |
| <b>Степень дифференцировки опухоли, n (%):</b>                        |            |
| Высокодифференцированные НЭО                                          | 29 (78%)   |
| Низкодифференцированные НЭО                                           | 8 (22%)    |
| <b>Количество метастатических опухолей, n:</b>                        |            |
| 1–2                                                                   | 25         |
| 3–5                                                                   | 12         |
| <b>Предшествующее лечение, n (%):</b>                                 |            |
| Хирургическое лечение                                                 | 26 (70%)   |
| Химиотерапия 1-2 линии                                                | 33 (89%)   |
| Химиотерапия 3 и более линий                                          | 4 (11%)    |
| Иммунотерапия                                                         | 7 (19%)    |
| Биотерапия аналогами соматостатина                                    | 11 (30%)   |
| <b>Исходно повышенный уровень хромогранина А (ХГА) в плазме крови</b> | 21         |
| <b>Лечение на основе аранозы, n (%):</b>                              |            |
| Араноза                                                               | 12 (32%)   |
| Араноза+капецитабин                                                   | 14 (38%)   |
| Араноза+темозоломид                                                   | 10 (27%)   |
| Араноза+доксорубицин                                                  | 1 (3%)     |

Таблица 2

Иммуногистохимическая экспрессия MGMT при НЭО в зависимости от локализации первичного очага

| Тип опухоли                         | n  | Отсутствие экспрессии MGMT, n (%) | Экспрессия MGMT, n (%) |
|-------------------------------------|----|-----------------------------------|------------------------|
| НЭО поджелудочной железы            | 20 | 12 (60%)                          | 8 (40%)                |
| Неопанкреатические НЭО              | 17 | 6 (35%)                           | 11 (65%)               |
| $p=0,13$ $\chi^2$ -критерий Пирсона |    |                                   |                        |

Таблица 3

Эффективность лечения в зависимости от локализации первичного очага

| Тип опухоли                  | n  | Частота объективного ответа, n (%) | Медиана ВВП (мес) |
|------------------------------|----|------------------------------------|-------------------|
| НЭО поджелудочной железы     | 20 | 9 (45%)                            | 11,5              |
| Непанкреатические НЭО        | 17 | 4 (24%)                            | 7,9               |
| p по точному критерию Фишера | —  | 0,17                               | 0,4               |

Таблица 4

Иммуногистохимическая экспрессия MGMT при НЭО в зависимости от степени дифференцировки опухоли

| Тип опухоли                   | n  | Отсутствие экспрессии MGMT, n (%) | Экспрессия MGMT, n (%) |
|-------------------------------|----|-----------------------------------|------------------------|
| Высокодифференцированные НЭО  | 29 | 13 (45%)                          | 16 (55%)               |
| Низкодифференцированные НЭО   | 8  | 5 (63%)                           | 3 (37%)                |
| p=0,45 точный критерий Фишера |    |                                   |                        |

Таблица 5

Эффективность лечение в соответствии со статусом MGMT

| Статус MGMT | n  | ОО, n (%) | ОБО, n (%) | Медиана ВВП (мес) |
|-------------|----|-----------|------------|-------------------|
| Экспрессия– | 18 | 9 (50%)   | 11 (61%)   | 11,9              |
| Экспрессия+ | 19 | 4 (21%)   | 7 (37%)    | 7,9               |
| p           | —  | 0,09      | 0,13       | 0,59              |

Таблица 6

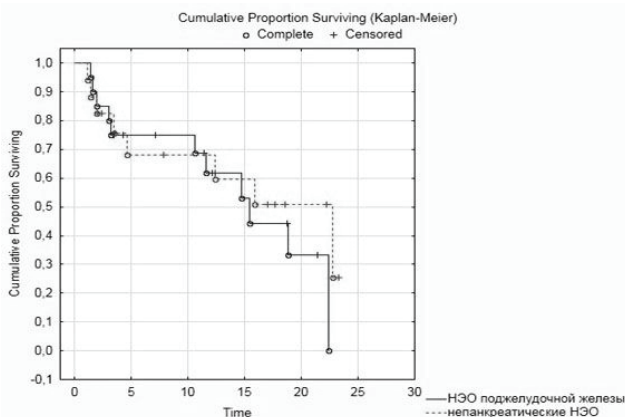
Экспрессия MGMT при НЭО (ИГХ метод исследования)

| Локализация опухоли      | n  | Отсутствие экспрессии, n (%) | Экспрессия, n (%) |
|--------------------------|----|------------------------------|-------------------|
| НЭО поджелудочной железы | 37 | 19 (51%)                     | 17 (49%)          |
| Непанкреатические НЭО    | 60 | 0                            | 60 (100%)         |

Таблица 7

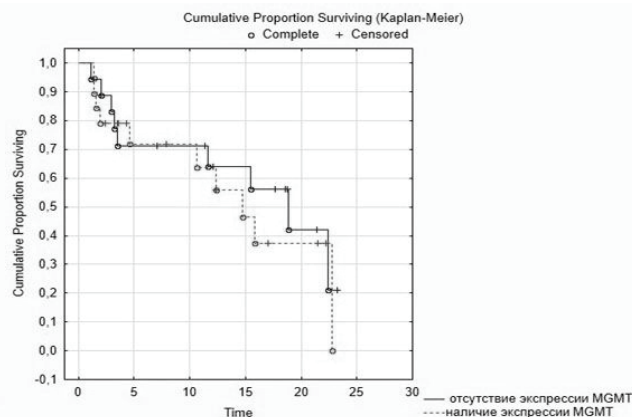
Ответ на лечение в соответствии со статусом MGMT

| Статус MGMT | n  | ОО (RECIST), n (%) | ОБО, n (%) | Медиана ВВП (мес) |
|-------------|----|--------------------|------------|-------------------|
| Экспрессия+ | 16 | 0                  | 0          | 9                 |
| Экспрессии– | 5  | 4 (80%)            | 4 (80%)    | 19                |



**Рис. 2.** Кривые выживаемости без прогрессирования в соответствии с локализацией первичной опухоли, где: cumulative proportion surviving – кумулятивная выживаемость; time – время, месяцы; censored – цензурированные данные; complete – нецензурированные данные.

В 23 опухолевых образцах была изучена экспрессия MGMT ИГХ методом. Ответ оценивался по пропорции окрашенных ядер как высокий ( $\geq 50\%$ ), средний (10–49 %) и низкий ( $< 10\%$ ). Так, у 9 пациентов в опухоли была выявлена высокая экспрессия MGMT (из них у 1 пациента зарегистрирован частичный эффект, у 5 – стабилизация и у 3 – прогрессирование заболевания), у 4 пациентов – средняя экспрессия MGMT (у всех зарегистрирована стабилизация заболевания) и у 10 пациентов – низкая экспрессия MGMT (из них у 4 достигнут частичный эффект, у 5 – стабилизация и у 1 – прогрессиро-



**Рис. 3.** Кривые выживаемости без прогрессирования в соответствии со статусом MGMT, где: cumulative proportion surviving – кумулятивная выживаемость; time – время, месяцы; censored – цензурированные данные; complete – нецензурированные данные.

заболевания). Из 5 пациентов с частичным эффектом у 4 пациентов (80 %) определялась низкая экспрессия протеина MGMT. Таким образом, в данном исследовании не было выявлено достоверного влияния экспрессии MGMT на частоту объективного ответа, пациенты с высокой экспрессией MGMT также могли получить пользу от лечения Темозоломидом. Авторами был сделан вывод о том, что предиктивное значение ИГХ определения MGMT при НЭО требует дальнейшего изучения [14].

В другом исследовании была изучена эффек-



тивность темозоломида в монорежиме ( $n=19$ ) или в комбинации с Капецитабином ( $n=3$ ) у 22 пациентов с высокодифференцированными НЭО (14 с НЭО поджелудочной железы, 8 с неопанкреатическими НЭО). Объективный ответ (шкала RECIST) составил 32% (7 пациентов с НЭО поджелудочной железы). Ядерная экспрессия MGMT в данном исследовании изучалась ИГХ методом и определялась по интенсивности окрашивания (от 0 до 3) и пропорции положительных клеток, оцениваемой от 0 до 300. Так, высокая экспрессия MGMT (оценка  $> 80$ ), наблюдалась у 36 % пациентов (у 4/5 пациентов с НЭО тонкой кишки и у 3/14 пациентов с НЭО поджелудочной железы) и коррелировала с локализацией первичной опухоли (более часто встречалась при НЭО тонкой кишки,  $p=0,02$ ) и отсутствием объективного ответа опухоли на лечение ( $p=0,02$ ). Низкая экспрессия MGMT ассоциировалась с наличием объективного ответа ( $p=0,06$ ), который составил 50 % ( $p=0,06$ ).

На основании полученных результатов был сделан вывод о том, что определение экспрессии MGMT позволит персонализировать химиотерапию Темозоломидом [20].

М. Kulke et al. (2009) была изучена экспрессия MGMT ИГХ методом в 97 образцах НЭО и ее влияние на результаты лечения режимами на основе Темозоломида у 21 пациента с НЭО. Экспрессия MGMT была более характерна для образцов неопанкреатических НЭО, чем для панкреатических – 100 % против 49 % (17/37) ( $p<0,001$ ) (табл. 6). В данном исследовании у 4 больных (с НЭО поджелудочной железы) с отсутствием экспрессии MGMT наблюдались объективные радиологический и биохимический ответы на лечение, в то время как у 16 пациентов с экспрессией MGMT (13 неопанкреатических

НЭО и 3 НЭО поджелудочной железы) не было выявлено объективного ни радиологического, ни биохимического ответов. Медиана ВБП была больше при отсутствии экспрессии MGMT, чем при ее наличии – 19 против 9 мес. ( $p=0,11$ ; табл. 7 [23]).

В исследовании D. Muller et al. (2013) введение Дакарбазина (650 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 сут. каждые 4 нед.) при метастатических НЭО поджелудочной железы ( $n=16$ ) ОО был зарегистрирован у 31 % (16/51) пациентов. Корреляции между экспрессией MGMT, измеренной ИГХ методом, и ответом на терапию Дакарбазином выявлено не было [30].

В нашем исследовании отсутствие экспрессии MGMT коррелировало с наличием объективных радиологического и биохимического ответов и более длительной медианой ВБП ( $p=0,59$ ) при лечении пациентов с НЭО режимами на основе Аранозы ( $p=0,09$  и  $0,13$  соответственно). Статистической значимости не было получено, что, вероятно, связано с небольшим объемом выборки, гетерогенностью группы больных и воздействием других механизмов чувствительности опухоли к Аранозе, однако, мы не можем полностью исключать возможность влияния статуса MGMT на эффективность лечения пациентов с НЭО алкилирующими препаратами.

### Заключение

Таким образом, необходимы более мощные проспективные клинические исследования и стандартизация методики определения экспрессии MGMT в опухолевой ткани ИГХ-методом, чтобы сделать вывод о том, что статус экспрессии MGMT может быть использован в качестве предиктора ответа на лечение НЭО алкилирующими препаратами.

### Литература

1. Лыло В.В., Шапошник Л.А., Лукаш Л.Л. Перспективы коррекции схем химиотерапии в онкологии в зависимости от уровня энзима O<sup>6</sup>-алкилгуанин-ДНК-алкилтрансферазы // Журн. АМН Украины. – 2010. – №16. – Р. 114.
2. Муханов В.И. Новый противоопухолевый препарат араноза // Химиотерапия опухолей в СССР. – Москва, 1980. – 32. – Р. 133–9.
3. Орел Н.Ф. Новые производные нитрозомочевины. – Горбунова В.А. (ред.). – Новые цитостатики в лечении злокачественных опухолей. – М: Медицина, 1998. – С. 25–37.
4. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Бессонов А.А., Палтеев Р.М. Основные результаты клинических исследований в онкологии в первой половине 2010 года // Фарматека онкология. – 2010. – 211(17). – Р. 22–5.
5. Степанова Е.В., Абрамов М.Е., Барышников А.Ю., Личиницер М.Р. Алкилгуанин алкилтрансфераза как фактор предсказания эффективности режима дакарбазин+цисплатин+нидран у больных метастатической меланомой кожи // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2011. – № 1. – Р. 50–4.
6. Элкне С.Я. Биохимические механизмы действия Аранозы // Химиотерапия опухолей. – Москва, 1992. – 58. – Р. 166–75.
7. Brandes A., Tosoni A., Cavallo G. et al. Correlations between O6-methylguanine DNA methyltransferase promoter methylation status, 1p and 19q deletions, and response to temozolomide in anaplastic and recurrent oligodendroglioma: a prospective GICNO study // J Clin Oncol. – 2006. – 24. – Р. 4746–53.
8. Brell M., Tortosa A., Verger E. et al. Prognostic significance of O6-methylguanine-DNA methyltransferase determined by promoter hypermethylation and immunohistochemical expression in anaplastic gliomas // Clin Cancer Res. – 2005. – 11. – Р. 5167–74.
9. Bukowski R., Tangen C., Peterson R. et al. Phase II trial of dimethyltriazenoimidazole carboxamide in patients with metastatic carcinoid. A Southwest Oncology Group study // Cancer. – 1994. – 73. – Р. 1505–8.
10. Bukowski R., Johnson K., Peterson R. et al. A phase II trial of combination chemotherapy in patients with metastatic carcinoid tumors // Cancer. – 1987. – 60. – Р. 2891–5.
11. Capper D., Mittelbronn M., Meyermann R. et al. Pitfalls in the assessment of MGMT expression and in its correlation with survival in diffuse astrocytomas: proposal of a feasible immunohistochemical approach // Acta Neuropathol. – 2008. – 115. – Р. 249–59.
12. Chinot O., Barrie M., Fuentes S. et al. Correlation between O6-methylguanine-DNA-methyltransferase and survival in inoperable newly diagnosed glioblastoma patients treated with neoadjuvant temozolomide // J Clin Oncol. – 2007. – 25. – Р. 1470–5.
13. Egyházi S., Martenhet G., Ringborg U., Hansson J. Analysis of O(6)-methylguanine-DNA-

- methyltransferase in melanoma tumours in patients treated with dacarbazine-based chemotherapy // *Melanoma Res.* – 2002. – 12(4). – P. 335–42.
14. Ekeblad S., Sundin A., Janson E. et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors // *Clin Cancer Res.* – 2007. – 13. – P. 2986–91.
  15. Engstrom P., Lavin P., Moertel C. et al. Streptozocin plus fluorouracil versus doxorubicin therapy for metastatic carcinoid tumor // *J Clin Oncol.* – 1984. – 2. – P. 1255–9.
  16. Friedman H., McLendon R., Kerby T. et al. DNA mismatch repair and O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase analysis and response to Temodal in newly diagnosed malignant glioma // *J Clin Oncol.* – 1998. – 16. – P. 3851–7.
  17. Gerson S. Clinical relevance of MGMT in the treatment of cancer // *J Clin Oncol.* – 2002. – 20. – P. 2388–99.
  18. Hegi M., Diserens A., Godard S. et al. Clinical trial substantiates the predictive value of O-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide // *Clinical Cancer Research.* – 2004. – 10 (6). – P. 1871–4.
  19. Hegi M., Diserens A., Gorlia T. et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma // *N Engl J Med.* – 2005. – 352. – P. 997–1003.
  20. Hentic O., Cros J., Couvelard A. et al. Methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT) expression predicts response to temozolomide (TMZ) in patients with digestive neuroendocrine tumors (NETs) [abstract 172] // *Pancreatology.* – 2012.
  21. Isacoff W., Moss R., Pecora A. et al. Temozolomide/capecitabine therapy for metastatic neuroendocrine tumors of the pancreas. A retrospective review [abstract 14023] // *J Clin Oncol.* – 2006. – 18S.
  22. Kouvaraki M., Ajani J., Hoff P. et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas // *J Clin Oncol.* – 2004. – 22. – P. 4762–71.
  23. Kulke M., Hornick J., Fraumeni C. et al. O6-methylguanine DNA methyltransferase deficiency and response to temozolomide-based therapy in patients with neuroendocrine tumors // *Clinical Cancer Research.* – 2009. – 15(1). – P. 338–45.
  24. Kulke M., Stuart K., Earle C. et al. A phase II study of temozolomide and bevacizumab in patients with advanced neuroendocrine tumors [abstract 4044] // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – 24. – 189s.
  25. Kulke M., Stuart K., Enzinger P. et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors // *J Clin Oncol.* – 2006. – 24. – P. 401–6.
  26. Levin N., Lavon I., Zelikovitsh B. et al. Progressive low-grade oligodendrogliomas: response to temozolomide and correlation between genetic profile and O<sup>6</sup>-methylguanine DNA methyltransferase protein expression // *Cancer.* – 2006. – 106. – P. 1759–65.
  27. Liu L., Gerson S. Targeted modulation of MGMT: clinical implications // *Clin Cancer Res.* – 2006. – 12. – P. 328–31.
  28. Middleton M., Lunn J., Morris C. et al. O6-methylguanine-DNA-methyltransferase in pretreatment tumour biopsies as a predictor of response to temozolomide in melanoma // *Br J Cancer.* – 1998. – 78. – P. 1199–202.
  29. Moertel C., Lefkopoulo M., Lipsitz S. et al. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil, or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma // *N Engl J Med.* – 1992. – 326. – P. 519–23.
  30. Muller D., Rinke A., Krug S. et al. Dacarbazine chemotherapy in pancreatic NET [abstract 184] // *Pancreatology.* – 2013.
  31. Neyns B., Tosoni A., Hwu W., Reardon D. Dosedense temozolomide regimens: antitumor activity, toxicity, and immunomodulatory effects // *Cancer.* – 2010. – 116(12). – P. 2868–77.
  32. Pollack I., Hamilton R., Sobol R. et al. O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase expression strongly correlates with outcome in childhood malignant gliomas: results from the CCG-945 cohort // *J Clin Oncol.* – 2006. – 24. – P. 3431–7.
  33. Ramanathan R., Cnaan A., Hahn R. et al. Phase II trial of dacarbazine (DTIC) in advanced pancreatic islet cell carcinoma. Study of the Eastern Cooperative Oncology Group-E6282 // *Ann Oncol.* – 2001. – 12. – P. 1139–43.
  34. Strosberg J., Choi J., Gardner N. et al. First-line treatment of metastatic pancreatic endocrine carcinomas with capecitabine and temozolomide [abstract 4612] // *J Clin Oncol.* – 2008. – 26.
  35. Sun W., Lipsitz S., Catalano P. et al. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281 // *J Clin Oncol.* – 2005. – 23. – P. 4897–904.
  36. Therasse P., Arbuck S., Eisenhauer E. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of Canada // *J Natl Cancer Inst.* – 2000. – 92. – P. 205–16.

## СПИСОК ИСПОЛЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

|        |                                                |
|--------|------------------------------------------------|
| БП     | – выживаемость без прогрессирования            |
| НЭО    | – нейроэндокринными опухолями                  |
| НЭК    | – нейроэндокринные карциномы                   |
| ОО     | – объективный ответ                            |
| ОБО    | – объективный биохимический ответ              |
| ХГА    | – хромогранин А                                |
| RECIST | – response Evaluation Criteria in Solid Tumors |
| MGMT   | – methylguanine-methyltransferase              |