

ПРИМЕНЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ВЫБОРА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Е.Н. Имянитов, В.М. Моисеенко

НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

Ключевые слова: молекулярные маркеры, химиочувствительность, химиорезистентность, генотипирование, индивидуализация противоопухолевой терапии

Введение

В настоящее время назначение большинства противоопухолевых препаратов основывается на статистической вероятности получения положительного эффекта. Если эта вероятность достигает 80% при применении современных комбинаций цитостатиков на начальных этапах терапии относительно химиочувствительных опухолей (например, рака молочной железы), то во многих ситуациях, например при лечении карцином толстой кишки 5-фторурацилом (5-ФУ), регресс новообразования наблюдается менее чем у одного из пяти пациентов. Недостатки эмпирического подхода для выбора терапии представляются особенно очевидными именно в онкологии. Во-первых, если врачи других специальностей, как правило, имеют достаточный резерв времени на оптимизацию лечения (так, считается вполне нормальным, что подбор антигипертензивных схем занимает несколько месяцев), то при лекарственной терапии новообразований подобной возможности зачастую нет. Действительно, любая неудачная попытка противоопухолевого воздействия сопровождается продолжением роста опухоли, что подразумевает увеличивающийся риск нарушения функционирования жизненно важных органов. Во-вторых, противоопухолевые препараты обладают весьма низким терапевтическим индексом, поэтому их применение почти всегда сопровождается тяжелыми, зачастую угрожаю-

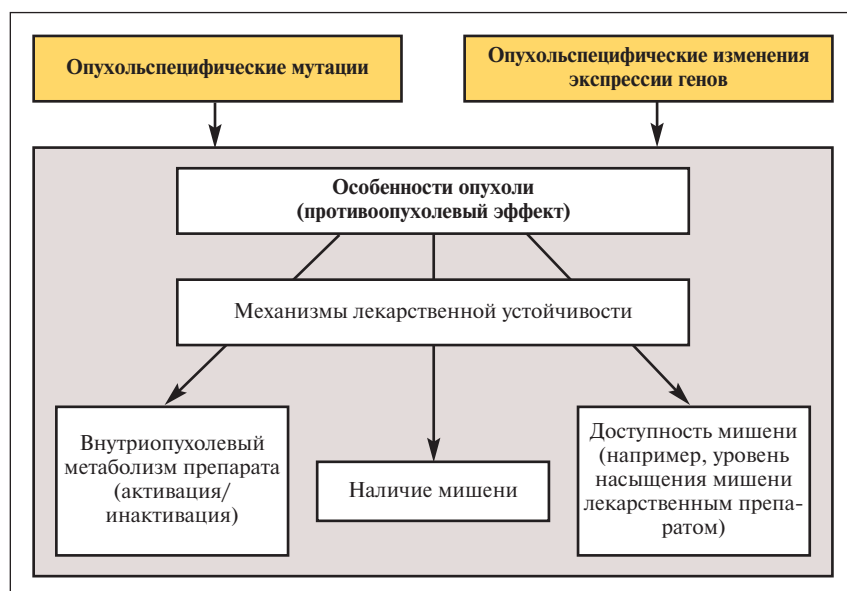
щими жизни побочными эффектами. Следовательно, сознательный отказ от назначения заведомо неэффективного воздействия во многих ситуациях может рассматриваться как наилучшее терапевтическое решение. В-третьих, большинство современных онкологических препаратов чрезвычайно дороги: подсчитано, что расходы на лечение одного пациента составляют несколько (десятков) тысяч долларов в месяц. Ожидается, что разработка маркеров химиочувствительности новообразований поможет уменьшить затраты на терапию за счет более обоснованного использования дорогостоящих лекарств [1–3].

При оценке вероятности получения положительного эффекта от лечения онкологии, как правило, могут полагаться лишь на отдельные фенотипические характеристики, такие как гистологический тип опухоли, степень ее дифференцировки, общее состояние пациента и т.д. Предполагается, что идентификация молекулярных маркеров химиочувствительности и химиорезистентности позволит существенно улучшить результаты противоопухолевой терапии. Общие принципы подобного подхода представлены на рисунке.

Индивидуализация назначения фторпиримидинов

Молекулярные маркеры ответа опухоли на терапию фторпиримидинами изучены к настоящему моменту в наибольшей степени (см. таблицу). В частности, множество работ продемонстрировало взаимосвязь между повышенным содержанием тимидилатсинтетазы (TS) и резистентностью новообразования к 5-ФУ [4, 8].

Однако в данном контексте уместно сделать несколько комментариев. Во-первых, уровень экспрессии TS может различаться в первичной неоплазме и метастазах. Следовательно, при планировании терапии распространенных форм опухолей желателен анализ тканей, полученных непосредственно из метастатических очагов; к сожалению, подобное требование сопряжено с необходимостью дополнительных инвазивных вмешательств [4]. Более того, уровень экспрессии TS может увеличиваться уже в процессе самого лечения фторпиримидинами; предполагается, что активация транскрипции гена TS является одним из механизмов приобретенной резистентности к 5-ФУ [27]. И, на-



Молекулярные маркеры ответа на противоопухолевую цитостатическую терапию: общие принципы

конец, предполагаемая значимость статуса TS зависит от множества обстоятельств клинического характера. В частности, в то время как при метастатическом распространении онкологического процесса улучшенные результаты лечения фторпиримидинами наблюдаются у больных с пониженным содержанием TS, обратная закономерность отмечается в отношении тех пациентов, которые получают адъювантное лечение теми же препаратами. Подобное противоречие принято объяснять фундаментальными биологическими различиями между сформировавшимся макроскопическим метастатическим очагом и единичными опухолевыми клетками [8]. Примечательно, что избыток TS может быть компенсирован локальной доставкой цитостатика. В частности, при метастазах в печень, экспрессирующих значительное количество TS, рекомендуется внутривеночная артериальная инфузия 5-ФУ [28]. И, наконец, предиктивная значимость TS зависит от того, назначаются ли фторпиримидины в качестве монотерапии или в комбинации с другими цитостатиками [29].

Хорошей воспроизводимостью характеризуются данные, демонстрирующие ассоциацию между низкой представленностью фермента дигидропиримидиндегидрогеназы (DPD) и чувствительностью опухоли к лечению фторпиримидинами (см. таблицу) [5, 9]. Примечательно, что экспрессия DPD может снижаться в процессе злокачественной трансформации [30], что создает определенное «терапевтическое окно» для действия фторурацила и его производных. Значительно более комплексным представляется вопрос о предиктивной значимости уровня тимидинфосфорилазы (ТР). Этот фермент не только участвует в метаболизме азотистых оснований ДНК, но и способствует процессам ангиогенеза. Его экспрессия повышена в большинстве опухолей, причем высокая степень гиперэкспрессии ТР коррелирует с плохим прогнозом заболевания. В то же время повышение уровня ТР в опухолевой ткани создает определенные преимущества для применения перорального предшественника 5-ФУ капецитабина, так как активация последнего достигается именно посредством упомянутого фермента (см. таблицу). Таким образом, высокая внутриопухолевая активность ТР может, с одной стороны, способствовать прогрессии онкологического заболевания, а с другой — избирательности действия пероральных форм фторпиримидинов [7, 31–34]. Помимо ТР в активации фторпиримидинов участвует оротатфосфорибозилтрансфераза (OPRT); его внутриопухолевая активация также ассоциирована с хорошим лечебным эффектом 5-ФУ (см. таблицу) [13, 35]. Комплексность метаболизма 5-ФУ заставляет предположить, что успешность его применения зависит не столько от статуса какого-либо ключевого фермента, сколько от комбинации функциональных характеристик нескольких ферментативных каскадов [35, 36].

Совсем недавно стали известны результаты первого проспективного исследования, в котором выбор терапии первой линии при раке толстой кишки основывался на молекулярном анализе опухоли [37]. Пациентам с низ-

Молекулярные маркеры эффективности и токсичности противоопухолевой терапии

Препарат	Прогнозирование противоопухолевого эффекта (ферменты, от уровня которых зависит противоопухолевый эффект)
5-ФУ и его производные	TS, DPD, TP, OPRT (экспрессия) [3–13]
Препараты платины	ERCC1 (экспрессия) [14]
Алкилирующие вещества	MGMT (экспрессия) [2, 15]
Антрациклины	TOP2A (амплификация и/или гиперэкспрессия) [16–21]
Препараты, взаимодействующие с микротрубочками	Бета-тубулин класса III, tau, тиоредоксин (экспрессия) [22–26]

кой экспрессией TS и DPD назначали фторпиримидины, в то время как в случае повышения уровня одного из этих ферментов применялась комбинация оксалиплатина и иринотекана. Частота объективного ответа в первой группе составила 35%, что примерно в 2 раза выше показателей, получаемых при обычном, неселективном использовании 5-ФУ.

Гены репарации ДНК как маркеры ответа опухоли на производные платины и алкилирующие агенты

Основным механизмом восстановления ДНК от повреждающего воздействия производных платины является эксцизионная репарация ДНК. Ключевая роль в данном процессе отводится ферменту ERCC1. Многочисленные исследования демонстрируют взаимосвязь между низким уровнем экспрессии ERCC1 и ответом опухоли на цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин (см. таблицу). Подобная закономерность была отмечена для целого ряда карцином, включая новообразования яичника, пищевода, желудка, толстой кишки, легкого и т.д. [38–43]. Предварительные результаты проспективного клинического исследования указывают на целесообразность определения уровня ERCC1 для выбора между комбинациями доцетаксел + цисплатин и доцетаксел + гемцитабин при планировании лечения метастатического рака легкого [14].

Сходные рассуждения применимы в отношении фермента Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT), участвующего в репарации алкилированной ДНК. Высокий уровень MGMT в клетках опухоли сопряжен с резистентностью опухоли к воздействию алкилирующих агентов (циклофосамида, дакарбазина, темозоломида, производных нитрозомочевины), тогда как низкая активность фермента увеличивает вероятность ответа опухоли на лечение (см. таблицу) [2, 15]. Подобная взаимосвязь установлена для опухолей мозга, меланом и лимфом [44–46]. Например, в случае применения циклофосфамидсодержащих схем у больных диффузными крупноклеточными В-лимфомами полный ответ опухоли на лечение наблюдался у 15 (79%) из 19 больных с низкой экспрессией MGMT и у 25 (57%) из 44 пациентов с выраженным уровнем данного фермента [45].

Чувствительность опухолей к препаратам антрациклинового ряда

Опубликовано значительное число работ, посвященных анализу молекулярных маркеров ответа опухоли на соединения группы антрациклинов (см. таблицу). К сожалению, все подобные работы посвящены лечению

рака молочной железы, в то время как другие разновидности новообразований в данном контексте практически не изучались. Классическим примером молекулярного предиктора чувствительности к антрациклинам стала амплификация и/или гиперэкспрессия онкогена *Her-2* [17, 47–49]. Биологический смысл подобной закономерности остается предметом дискуссий, однако наиболее вероятным представляется объяснение, в соответствии с которым амплификация *Her-2* попросту отражает увеличение копийности соседнего гена, топоизомеразы II-альфа (*TOP2A*). Действительно, *TOP2A* является главной молекулярной мишенью антрациклинов, поэтому предположение о предпочтительном ответе именно тех опухолей, патогенез которых предусматривает активацию *TOP2A*, представляется вполне логичным. *TOP2A* амплифицируется в опухолях молочной железы несколько реже, чем онкоген *Her-2*, однако увеличение копийности *TOP2A* в отсутствие активации *Her-2* встречается достаточно редко [20]. Многочисленные исследования подтверждают взаимосвязь между амплификацией *TOP2A* и эффектом антрациклинов как при лечении метастатической формы заболевания, так и при адъювантной терапии [16, 18–21, 50]. Аналогичные наблюдения опубликованы для другого топоизомеразного ингибитора — этопозиды [51].

Молекулярные предикторы эффективности ингибиторов микротрубочек

В нескольких исследованиях была отмечена ассоциация между гиперэкспрессией бета-тубулина класса III и резистентностью опухолей к препаратам, воздействующим на микротрубочки (см. таблицу). Подобные клинические результаты хорошо согласуются с лабораторными данными, полученными *in vitro* [52]. Установлено, что увеличенное содержание бета-тубулина класса III в опухолевой ткани негативно сказывается на результатах лечения паклитаксолом новообразований яичника и легкого [24, 53, 54]. Сходная закономерность обнаружена для терапии опухолей молочной железы и желудка доцетаксолом [26, 55]. Эффективность винорельбина при лечении немелкоклеточного рака легкого также выше в тех ситуациях, когда опухоль содержит низкое количество бета-тубулина класса III [23]. Другим механизмом резистентности карцином к терапии таксанами является увеличение представленности белка tau; по-видимому, этот белок разрушает взаимодействие микротрубочек с доцетаксолом или паклитаксолом [22]. Гиперэкспрессия фермента тиоредоксина также представляется негативным предиктором эффективности таксанов; первоначально подобные сведения были получены в ходе изучения РНК-экспрессионных портретов опухолей молочной железы, а впоследствии подтверждены иммуногистохимическим исследованием патоморфологических препаратов [25, 56].

Фармакогенетика в онкологии

Помимо определения чувствительности новообразования к цитостатической терапии огромное значение имеет прогнозирование побочных эффектов, возникающих в процессе лечения. Сила токсических реакций зачастую в существенной мере зависит от так называемого генетического портрета пациента, т.е. комбинации генных полиморфизмов, опосредующих метаболизм лекарственных средств. Анализ полиморфных вариантов (генотипирование) позволяет индивидуализировать дозировку противоопухолевых препаратов.

Наибольшее применение получил тест на переносимость меркаптопурина. Меркаптопурин принадлежит к семейству тиопуриновых антиметаболитов и применяется преимущественно для лечения острого лимфобластного лейкоза у детей. Его производное азатиопурин используется для иммуносупрессии у пациентов, перенесших трансплантацию органов и тканей, а также при тяжелых аутоиммунных заболеваниях. Оба препарата инактивируются ферментом ТРМТ. Активность ТРМТ характеризуется огромной популяционной вариабельностью: в то время как нормальным считается уровень фермента, наблюдаемый у 90% людей, примерно у 10% индивидуумов активность ТРМТ значительно снижена, а у 0,3% населения — полностью отсутствует [57]. Инактивирующие полиморфизмы гена ТРМТ являются причиной всех случаев отсутствия активности фермента и большинства фенотипов со сниженным уровнем ТРМТ [58]. К счастью, более 90% неактивных аллелей ТРМТ обусловлены присутствием всего лишь трех генных полиморфизмов. Эти аллели обозначаются как ТРМТ*2 (нуклеотидная замена G238C, проявляющаяся на уровне белка Ala18Pro), ТРМТ*3А (нуклеотидные замены: G460А и A719G; белковые замены: Ala154Thr и Tyr240Cys) и ТРМТ*3С (нуклеотидная замена: A719G; белковая замена: Tyr240Cys) [59]. Присутствие вариантных аминокислот делает белок ТРМТ более чувствительным к деградации посредством убиквитилирования [60].

Существуют и другие интересные примеры. В частности, некоторые варианты гена *UGT1A1* ассоциированы с повышенной чувствительностью к иринотекану. Лабораторный тест, направленный на выявление повышенной чувствительности к иринотекану, влекущей за собой необходимость снижения стартовой дозировки препарата на 20–25%, уже рекомендован к применению FDA [61, 62]. Вероятно, применение метотрексата также требует пересмотра ряда количественных аспектов в зависимости от полиморфизма гена *MTHFR* [63–66]. Носительство мутантных аллелей гена *DPD* сопряжено с риском летальных реакций в ответ на введение 5-фторурацила [9].

Заключение

Безусловно, индивидуализация противоопухолевой терапии на основе молекулярных маркеров не является панацеей. Низкая эффективность лекарственного лечения опухолей связана не столько с трудностями выбора соответствующих препаратов, сколько с трудностями в разработке истинно селективных агентов. Действительно, в отличие от ситуации с антибактериальной терапией, где наблюдаются значительные биохимические отличия между клетками микроорганизма и макроорганизма, поиск мишеней для лечения новообразований сталкивается с огромными затруднениями, так как злокачественные новообразования практически по всем ключевым параметрам сохраняют молекулярные характеристики нормальных тканей. Тем не менее уже первые попытки применения молекулярных тестов в химиотерапии опухолей показали безусловную перспективность подобного подхода как для улучшения результатов лечения, так и для повышения экономической эффективности использования дорогостоящих лекарственных препаратов.

Работа выполнена при поддержке гранта правительства Москвы (проект 15/07-Ген-М). Авторы выражают сердечную признательность канд. биол. наук Е.Ш. Кулигиной за помощь в подготовке рисунка.

Л и т е р а т у р а

1. Chabner B.A., Roberts T.G. Jr. Timeline: Chemotherapy and the war on cancer. *Nat Rev Cancer* 2005;5(1):65—72.
2. Robert J., Vekris A., Pourquier P., Bonnet J. Predicting drug response based on gene expression. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;51(3):205—27.
3. Robert J., Morvan V.L., Smith D. et al. Predicting drug response and toxicity based on gene polymorphisms. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;54(3):171—96.
4. Aschele C., Lonardi S., Monfardini S. Thymidylate Synthase expression as a predictor of clinical response to fluoropyrimidine-based chemotherapy in advanced colorectal cancer. *Cancer Treat Rev* 2002;28(1):27—47.
5. Omura K. Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) activity in 5-FU-based chemotherapy: mutations in the DPD gene, and DPD inhibitory fluoropyrimidines. *Int J Clin Oncol* 2003;8(3):132—8.
6. Watters J.W., McLeod H.L. Cancer pharmacogenomics: current and future applications. *Biochim Biophys Acta* 2003;1603(2):99—111.
7. Ciccolini J., Evrard A., Cuq P. Thymidine phosphorylase and fluoropyrimidines efficacy: a Jekyll and Hyde story. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2004;4(2):71—81.
8. Formentini A., Henne-Bruns D., Kornmann M. Thymidylate synthase expression and prognosis of patients with gastrointestinal cancers receiving adjuvant chemotherapy: a review. *Langenbecks Arch Surg* 2004;389(5):405—13.
9. van Kuilenburg A.B. Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil. *Eur J Cancer* 2004;40(7):939—50.
10. Kawakami K., Graziano F., Watanabe G. et al. Prognostic role of thymidylate synthase polymorphisms in gastric cancer patients treated with surgery and adjuvant chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11(10):3778—83.
11. Marsh S. Thymidylate synthase pharmacogenetics. *Invest New Drugs* 2005;23(6):533—7.
12. Stohlmacher J. Pharmacogenetics in gastrointestinal tumors. *Onkologie* 2005;28(8—9):435—40.
13. Ochiai T., Nishimura K., Noguchi H. et al. Prognostic impact of orotate phosphoribosyl transferase among 5-fluorouracil metabolic enzymes in resectable colorectal cancers treated by oral 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy. *Int J Cancer* 2006;118(12):3084—8.
14. Rosell R., Cobo M., Isla D. et al. Applications of genomics in NSCLC. *Lung Cancer* 2005;50 (Suppl 2):S33—40.
15. Liu L., Gerson S.L. Targeted modulation of MGMT: clinical implications. *Clin Cancer Res* 2006;12(2):328—31.
16. Coon J.S., Marcus E., Gupta-Burt S. et al. Amplification and overexpression of topoisomerase IIalpha predict response to anthracycline-based therapy in locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8(4):1061—7.
17. Di Leo A., Gancberg D., Larsimont D. et al. HER-2 amplification and topoisomerase IIalpha gene aberrations as predictive markers in node-positive breast cancer patients randomly treated either with an anthracycline-based therapy or with cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil. *Clin Cancer Res* 2002;8(5):1107—16.
18. MacGrogan G., Rudolph P., Mascarel Id I. et al. DNA topoisomerase IIalpha expression and the response to primary chemotherapy in breast cancer. *Br J Cancer* 2003;89(4):666—71.
19. Park K., Kim J., Lim S., Han S. Topoisomerase II-alpha (topoII) and HER2 amplification in breast cancers and response to preoperative doxorubicin chemotherapy. *Eur J Cancer* 2003;39(5):631—4.
20. Knoop A.S., Knudsen H., Balslev E. et al; Danish Breast Cancer Cooperative Group. Retrospective analysis of topoisomerase IIa amplifications and deletions as predictive markers in primary breast cancer patients randomly assigned to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil or cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil: Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7483—90.
21. Scandinavian Breast Group Trial 9401; Tanner M., Isola J., Wiklund T. et al. Topoisomerase IIalpha gene amplification predicts favorable treatment response to tailored and dose-escalated anthracycline-based adjuvant chemotherapy in HER-2/neu-amplified breast cancer: Scandinavian Breast Group Trial 9401. *J Clin Oncol* 2006;24(16):2428—36.
22. Rouzier R., Rajan R., Wagner P. et al. Microtubule-associated protein tau: a marker of paclitaxel sensitivity in breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(23):8315—20.
23. Seve P., Isaac S., Tredan O. et al. Expression of class III beta-tubulin is predictive of patient outcome in patients with non-small cell lung cancer receiving vinorelbine-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11(15):5481—6.
24. Seve P., Mackey J., Isaac S. et al. Class III beta-tubulin expression in tumor cells predicts response and outcome in patients with non-small cell lung cancer receiving paclitaxel. *Mol Cancer Ther* 2005;4(12):2001—7.
25. Kim S.J., Miyoshi Y., Taguchi T. et al. High thioredoxin expression is associated with resistance to docetaxel in primary breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(23):8425—30.
26. Urano N., Fujiwara Y., Doki Y. et al. Clinical significance of class III beta-tubulin expression and its predictive value for resistance to docetaxel-based chemotherapy in gastric cancer. *Int J Oncol* 2006;28(2):375—81.
27. Libra M., Navolanic P.M., Talamini R. et al. Thymidylate synthetase mRNA levels are increased in liver metastases of colorectal cancer patients resistant to fluoropyrimidine-based chemotherapy. *BMC Cancer* 2004;4:11.
28. Gonen M., Hummer A., Zervoudakis A. et al. Thymidylate synthase expression in hepatic tumors is a predictor of survival and progression in patients with resectable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(3):406—12.
29. Ichikawa W., Takahashi T., Suto K. et al. Thymidylate synthase predictive power is overcome by irinotecan combination therapy with S-1 for gastric cancer. *Br J Cancer* 2004;91(7):1245—50.
30. Kidd E.A., Yu J., Li X. et al. Variance in the expression of 5-Fluorouracil pathway genes in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(7):2612—9.
31. Adlard J.W., Richman S.D., Seymour M.T., Quirke P. Prediction of the response of colorectal cancer to systemic therapy. *Lancet Oncol* 2002;3(2):75—82.
32. Longley D.B., Harkin D.P., Johnston P.G. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer* 2003;3(5):330—8.
33. Vincenzi B., Cesa A.L., Santini D. et al. Predictive factors for response to chemotherapy in colorectal cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;52(1):45—60.
34. Toi M., Atiqur Rahman M., Bando H., Chow L.W. Thymidine phosphorylase (platelet-derived endothelial-cell growth factor) in cancer biology and treatment. *Lancet Oncol* 2005;6(3):158—66.
35. Ichikawa W., Uetake H., Shirota Y. et al. Both gene expression for orotate phosphoribosyltransferase and its ratio to dihydropyrimidine dehydrogenase influence outcome following fluoropyrimidine-based chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2003;89(8):1486—92.
36. Salonga D., Danenberg K.D., Johnson M. et al. Colorectal tumors responding to 5-fluorouracil have low gene expression levels of dihydropyrimidine dehydrogenase, thymidylate synthase, and thymidine phosphorylase. *Clin Cancer Res* 2000;6(4):1322—7.
37. Smorenburg C.H., Peters G.J., van Groeningen C.J. et al. Phase II study of tailored chemotherapy for advanced colorectal cancer with either 5-fluorouracil and leucovorin or oxaliplatin and irinotecan.

- can based on the expression of thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase. *Ann Oncol* 2006;17(1):35—42.
38. Dabholkar M., Vionnet J., Bostick-Bruton F. et al. Messenger RNA levels of XPAC and ERCC1 in ovarian cancer tissue correlate with response to platinum-based chemotherapy. *J Clin Invest* 1994;94(2):703—8.
39. Metzger R., Leichman C.G., Danenberg K.D. et al. ERCC1 mRNA levels complement thymidylate synthase mRNA levels in predicting response and survival for gastric cancer patients receiving combination cisplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998;16(1):309—16.
40. Shirota Y., Stoecklacher J., Brabender J. et al. ERCC1 and thymidylate synthase mRNA levels predict survival for colorectal cancer patients receiving combination oxaliplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19(23):4298—304.
41. Warnecke-Eberz U., Metzger R., Miyazono F. et al. High specificity of quantitative excision repair cross-complementing 1 messenger RNA expression for prediction of minor histopathological response to neoadjuvant radiochemotherapy in esophageal cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10(11):3794—9.
42. Joshi M.B., Shirota Y., Danenberg K.D. et al. High gene expression of TS1, GSTP1, and ERCC1 are risk factors for survival in patients treated with trimodality therapy for esophageal cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(6):2215—21.
43. Lord R.V., Brabender J., Gandara D. et al. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8(7):2286—91.
44. Ma S., Egyhazi S., Ueno T. et al. O6-methylguanine-DNA-methyltransferase expression and gene polymorphisms in relation to chemotherapeutic response in metastatic melanoma. *Br J Cancer* 2003;89(8):1517—23.
45. Ohno T., Hiraga J., Ohashi H. et al. Loss of O6-methylguanine-DNA methyltransferase protein expression is a favorable prognostic marker in diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Hematol* 2006;83(4):341—7.
46. Pollack I.F., Hamilton R.L., Sobol R.W. et al. O6-methylguanine-DNA methyltransferase expression strongly correlates with outcome in childhood malignant gliomas: results from the CCG-945 Cohort. *J Clin Oncol* 2006;24(21):3431—7.
47. Duffy M.J. Predictive markers in breast and other cancers: a review. *Clin Chem* 2005;51(3):494—503.
48. Molina R., Barak V., van Dalen A. et al. Tumor markers in breast cancer—European Group on Tumor Markers recommendations. *Tumour Biol* 2005;26(6):281—93.
49. Piccart-Gebhart M.J. Anthracyclines and the tailoring of treatment for early breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354(20):2177—9.
50. Di Leo A., Cardoso F., Durbecq V. et al. Predictive molecular markers in the adjuvant therapy of breast cancer: state of the art in the year 2002. *Int J Clin Oncol* 2002;7(4):245—53.
51. Braybrooke J.P., Levitt N.C., Joel S. et al. Pharmacokinetic study of cisplatin and infusional etoposide phosphate in advanced breast cancer with correlation of response to topoisomerase II α expression. *Clin Cancer Res* 2003;9(13):4682—8.
52. Kamath K., Wilson L., Cabral F., Jordan M.A. BetaIII-tubulin induces paclitaxel resistance in association with reduced effects on microtubule dynamic instability. *J Biol Chem* 2005;280(13):12902—7.
53. Mozzetti S., Ferlini C., Concolino P. et al. Class III beta-tubulin overexpression is a prominent mechanism of paclitaxel resistance in ovarian cancer patients. *Clin Cancer Res* 2005;11(1):298—305.
54. Ferrandina G., Zannoni G.F., Martinelli E. et al. Class III beta-tubulin overexpression is a marker of poor clinical outcome in advanced ovarian cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006;12(9):2774—9.
55. Hasegawa S., Miyoshi Y., Egawa C. et al. Prediction of response to docetaxel by quantitative analysis of class I and III beta-tubulin isotype mRNA expression in human breast cancers. *Clin Cancer Res* 2003;9(8):2992—7.
56. Iwao-Koizumi K., Matoba R., Ueno N. et al. Prediction of docetaxel response in human breast cancer by gene expression profiling. *J Clin Oncol* 2005;23(3):422—31.
57. Dervieux T., Meshkin B., Neri B. Pharmacogenetic testing: proofs of principle and pharmacoeconomic implications. *Mutat Res* 2005;573(1—2):180—94.
58. Innocenti F., Ratain M.J. Update on pharmacogenetics in cancer chemotherapy. *Eur J Cancer* 2002;38(5):639—44.
59. McLeod H.L., Yu J. Cancer pharmacogenomics: SNPs, chips, and the individual patient. *Cancer Invest* 2003;21(4):630—40.
60. Tai H.L., Fessing M.Y., Bonten E.J. et al. Enhanced proteasomal degradation of mutant human thiopurine S-methyltransferase (TPMT) in mammalian cells: mechanism for TPMT deficiency inherited by TPMT*2, TPMT*3A, TPMT*3B or TPMT*3C. *Pharmacogenetics* 1999;9(5):641—50.
61. Innocenti F., Ratain M.J. "Irinogenetics" and UGT1A: from genotypes to haplotypes. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75(6):495—500.
62. Innocenti F., Vokes E.E., Ratain M.J. Irinogenetics: what is the right star? *J Clin Oncol* 2006;24(15):2221—4.
63. Toffoli G., Veronesi A., Boiocchi M., Crivellari D. MTHFR gene polymorphism and severe toxicity during adjuvant treatment of early breast cancer with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF). *Ann Oncol* 2000;11(3):373—4.
64. Ulrich C.M., Yasui Y., Storb R. et al. Pharmacogenetics of methotrexate: toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Blood* 2001;98(1):231—4.
65. Chiusolo P., Reddicono G., Casorelli I. et al. Preponderance of methylenetetrahydrofolate reductase C677T homozygosity among leukemia patients intolerant to methotrexate. *Ann Oncol* 2002;13(12):1915—8.
66. Toffoli G., Russo A., Innocenti F. et al. Effect of methylenetetrahydrofolate reductase 677C—>T polymorphism on toxicity and homocysteine plasma level after chronic methotrexate treatment of ovarian cancer patients. *Int J Cancer* 2003;103(3):294—9.