

## ERCC1 як маркер прогнозу та чутливості до платиновмісної хіміотерапії в пацієнтів із III–IV стадіями недрібноклітинного раку легені

О. П. Колеснік<sup>ID</sup>\*A,C,E,F, В. О. Кузьменко<sup>ID</sup>A,B,C,D

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Рак легені – одна з найактуальніших проблем сучасної онкології. У Запорізькій області III–IV стадії захворювання виявляють у 75 % пацієнтів із недрібноклітинним раком легені (НДКРЛ). Основним методом лікування таких пацієнтів є хіміотерапія. Однак результати лікування залишаються незадовільними, що пов'язано з резистентністю пухлин до терапії. Тому актуальним є пошук нових молекулярних пухлинних маркерів із предиктивним і прогностичним значеннями.

**Мета роботи** – оцінити експресію ERCC1, p53 в пацієнтів на пізніх стадіях НДКРЛ, вивчити зв'язок експресії маркерів із різними клініко-морфологічними факторами, а також оцінити прогностичне та предикативне значення ERCC1 у пацієнтів на пізніх стадіях НДКРЛ.

**Матеріали та методи.** У дослідження залучили 45 пацієнтів із IIIA, IIIB і IV стадіями НДКРЛ. Експресію ERCC1 і p53 оцінювали імуногістохімічним методом. За результатами, які отримали, оцінювали зв'язок експресії маркерів із клініко-морфологічними характеристиками пацієнтів, а також клінічне значення фактора.

**Результати.** Виявили статистично значущий зв'язок експресії ERCC1 зі стадією захворювання та експресією p53. У пацієнтів із високою експресією фактора визначили кращі показники виживаності, ніж у пацієнтів із низькою експресією (106,5 проти 38,0 тижня,  $p = 0,002$ ). З'ясували також, що в разі використання платиновмісних схем хіміотерапії у групі пацієнтів із високою експресією ERCC1 суттєво поліпшувалась виживаність хворих. Під час мультиваріантного аналізу в групі пацієнтів, які отримували хіміотерапію, ERCC1, p53 і стадія захворювання визначені як незалежні прогностичні фактори.

**Висновки.** ERCC1 – важливий прогностичний фактор і може бути використаний для прогнозування ефективності платиновмісних схем хіміотерапії в пацієнтів із IIIA–IV стадіями НДКРЛ.

**Ключові слова:**  
недрібноклітинний рак легені, прогностичні фактори, предикативні маркери, ERCC1, p53, виживаність.

**Патологія.** 2020.  
Т. 17, № 1(48).  
С. 15-20

\*E-mail:  
oleksiikolesnik@gmail.com

## ERCC1 as a marker of prognosis and sensitivity to platinum-based chemotherapy in patients with stage III–IV non-small cell lung cancer

O. P. Kolesnik, V. O. Kuzmenko

Lung cancer is one of most actual problem of modern oncology. The III-IV stages of non-small cell lung cancer (NSCLC) in Zaporizhzhia region are diagnosed in more than 75 % of patients. Chemotherapy is a standard of advanced NSCLC treatment. But results of such treatment are still unsatisfactory due to tumoral chemoresistance. So, it's very important question to search for new clinical factors with significant prognostic and predictive value.

**Aim.** To evaluate the expression of ERCC1, p53 in patients at advanced stages of NSCLC, to examine the association of marker expression with various clinical and morphological factors, and to evaluate the prognostic and predictive value of ERCC1 in patients at advanced stages of NSCLC.

**Materials and methods.** 45 patients with IIIA, IIIB, IV stages of NSCLC were included in this study. ERCC1 was assessed by immunohistochemistry. According to received data relationship of ERCC1 expression with clinico-morphological factors and ERCC1 clinical significance were assessed.

**Results.** Clinically significant relation of ERCC1 expression with stage and p53 expression was observed in our study. It was revealed that patients with high ERCC1 expression had better survival than patients with low ERCC1 expression (106.5 vs 38 weeks,  $P = 0.002$ ). It was also mentioned that using of platinum-based chemotherapy greatly improved patients' survival. ERCC1, p53 and stage disease were proved to be as independent prognostic factors in patients which received chemotherapy.

**Conclusions.** ERCC1 is important prognostic factor and could be used to determine efficacy of platinum-based chemotherapy in patients with the IIIA–IV stages of NSCLC.

**Key words:**  
non-small cell lung cancer, prognostic factors, predictive markers, ERCC1, survival.

**Pathologia**  
2020; 17 (1), 15-20

## ERCC1 как маркер прогноза и чувствительности к платиносодержащей химиотерапии у пациентов с III–IV стадиями немелкоклеточного рака легкого

А. П. Колесник, В. А. Кузьменко

Рак легкого – одна из наиболее актуальных проблем современной онкологии. В Запорожской области III–IV стадии диагностируют у 75 % пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ). Основной метод лечения таких паци-

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, прогностические факторы, предикативные маркеры, ERCC1, p53, выживаемость.

**Патология. 2020. Т. 17, № 1(48). С. 15-20**

ентов – химиотерапия. Однако результаты лечения остаются неудовлетворительными, что связано с устойчивостью опухолей к терапии. Поэтому актуальным является поиск новых молекулярных опухолевых маркеров, обладающих предиктивным и прогностическим значениями.

**Цель работы** – оценить экспрессию ERCC1, p53 у пациентов на поздних стадиях НМКРЛ, изучить связь экспрессии маркеров с разными клинико-морфологическими факторами, а также оценить прогностическое и предикативное значение ERCC1 у пациентов на поздних стадиях НМКРЛ.

**Материалы и методы.** В исследование включили 45 пациентов с IIIA, IIIB и IV стадиями НМКРЛ. Экспрессию ERCC1 оценивали иммуногистохимическим методом. По полученным результатам оценивали связь экспрессии маркеров с клинико-морфологическими характеристиками пациентов, а также клиническую значимость фактора.

**Результаты.** Обнаружена статистически значимая связь экспрессии ERCC1 со стадией заболевания и экспрессией p53. У пациентов с высокой экспрессией фактора отмечены более высокие показатели выживаемости, чем у пациентов с низкой экспрессией (106,5 против 38,0 недель,  $p = 0,002$ ). Установлено также, что использование платиносодержащей химиотерапии в группе пациентов с высокой экспрессией ERCC1 значительно улучшало выживаемость больных. В ходе мультивариантного анализа в группе пациентов, получавших химиотерапию, ERCC1, p53 и стадия заболевания определены как независимые прогностические факторы.

**Выводы.** ERCC1 – важный прогностический фактор, который может быть использован для прогнозирования эффективности платиносодержащей химиотерапии у пациентов с IIIA–IV стадиями НМКРЛ.

Рак легені (РЛ) – одна з найактуальніших проблем сучасної онкології. За даними Національного канцер-реєстру, РЛ посідає перші позиції у структурі захворюваності та смертності від злоякісних новоутворень серед чоловіків. У 2015 р. у Запорізькій області занедбані стадії (III–IV) діагностовані в 75 % пацієнтів із РЛ ( $n = 595$ ) [1]. Основний метод лікування пацієнтів на пізніх стадіях недрібноклітинного раку легені (НДКРЛ) – хіміотерапія. За рекомендаціями Європейського товариства медичних онкологів (ESMO) 2018 р., стандартом хіміотерапевтичного лікування НДКРЛ на занедбаних стадіях за відсутності експресії драйверних мутацій (EGFR, ALK, ROS тощо) є комбінація препаратів платини з паклітакселом, гемцитабіном, пеметрекседом або вінорельбіном [2]. Однак відповідь пухлини на лікування в пацієнтів з однаковим гістологічним варіантом пухлини й ідентичним лікуванням може суттєво відрізнятись. Це пов'язано з молекулярною гетерогенністю пухлин і наявністю факторів хіміорезистентності. Тому актуальним є пошук нових молекулярних пухлинних маркерів, що мають предиктивне і прогностичне значення.

p53 – багатофункціональний білок, який має ключове значення в регуляції клітинного циклу, апоптозу, транскрипції генів, відповіді на стресові фактори та репарацію ДНК. Прогностичне значення фактора доведено в багатьох дослідженнях, але, незважаючи на це, предиктивне значення фактора з'ясоване не до кінця [3].

Платиновмісні препарати реалізують свою цитотоксичну дію за допомогою зв'язування молекул ДНК з утворенням ДНК-аддуктів, блокуючи в такий спосіб процеси реплікації ДНК і, відповідно, поділ пухлинної клітини [4,5]. Однак є внутрішньоклітинні механізми, за допомогою яких відбувається репарація платино-індукованих пошкоджень ДНК. Одним із таких механізмів є NER-комплекс. Його ключовим елементом вважають білок ERCC1 (Excision repair cross-complementation group 1 protein), який відновлює поперечні зв'язки і подвійні розриви ДНК-ланцюгів [6,7]. Клінічне значення цього маркера останнім часом активно обговорюють [8–11]. Незважаючи на велику кількість досліджень, предиктивне і прогностичне значення цього маркера

залишається не визначеним і потребує продовження вивчення.

### Мета роботи

Оцінити експресію ERCC1, p53 в пацієнтів на пізніх стадіях НДКРЛ, вивчити зв'язок експресії маркерів із різними клініко-морфологічними факторами, а також оцінити прогностичне та предикативне значення ERCC1 у пацієнтів на пізніх стадіях НДКРЛ.

### Матеріали і методи дослідження

Робота виконана на базі Запорізького обласного клінічного онкологічного диспансеру. Дослідження здійснили, дотримуючись міжнародних етичних норм. Перед початком дослідження кожний пацієнт підписав 2 екземпляри форми інформованої згоди.

У дослідження залучили 45 пацієнтів із IIIA, IIIB і IV стадіями НДКРЛ (40,0 %, 51,1 % і 8,9 % відповідно) з червня 2011 до лютого 2014 р. Усі залучені пацієнти раніше не отримували лікування з приводу НДКРЛ і не мали в анамнезі онкологічних захворювань. У дослідженні взяли участь 4 (8,9 %) жінки та 41 (91,1 %) чоловік. Середній вік пацієнтів – 61 рік (від 49 до 76 років). У всіх пацієнтів отримали гістологічну верифікацію процесу. Гістологічні зразки отримали під час фібробронхоскопії або трансторакальної трепан-біопсії первинного та метастатичного вогнищ. Імуногістохімічне (ІГХ) дослідження виконали усім пацієнтам для оцінювання рівнів експресії ERCC1, p53. Визначення експресії маркерів, які обрали, виконали, використовуючи специфічні антитіла: моноклональне ERCC1 антитіло, клон 8F1 (0,2 мг/мл) виробник ThermoFisher; моноклональне Anti-p53 антитіло, клон PAb 240, виробник Abcam. Експресію ІГХ-маркерів оцінювали напівкількісним методом. У кожному полі оцінювали інтенсивність забарвлення та загальну кількість забарвлених клітин у зрізі. Інтенсивність забарвлення оцінювали як «0» (немає забарвлення), «1» (світло-жовте), «2» (світло-коричневе), «3» (темно-коричневе). Загальну кількість забарвлених клітин у кожному полі оцінювали як «0» ( $\leq 5$  % забарвлених клітин), «1» (6–25 % клітин), «2» (26–50 %), «3» (51–75 %), «4» ( $> 75$  %). Остаточне

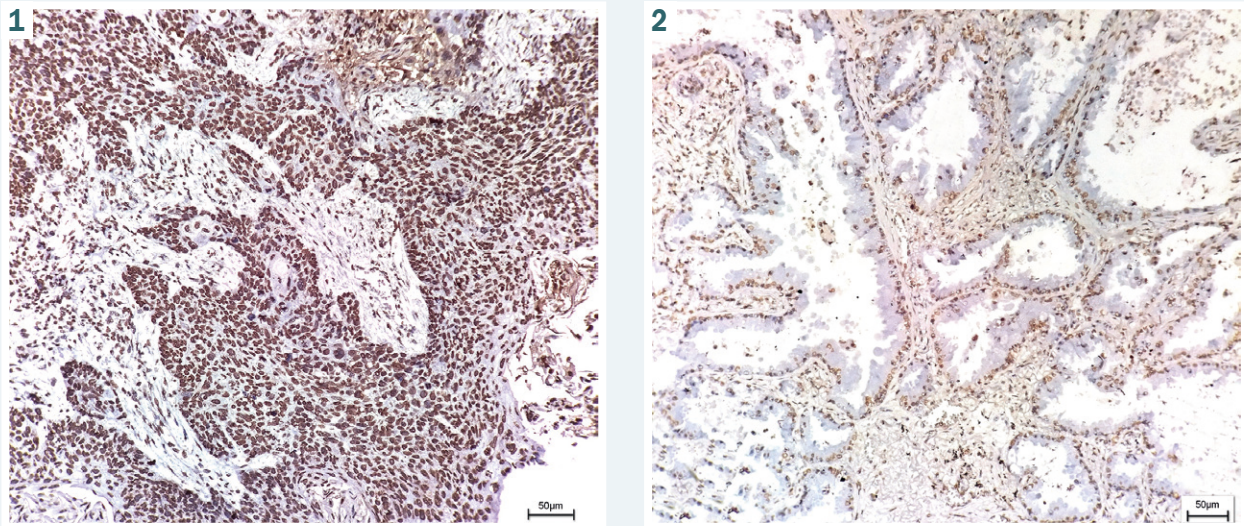


Рис. 1. Плоскоклітинна незроговіла карцинома легені з вираженою експресією ERCC1.

Рис. 2. Високодиференційована аденокарцинома легені зі слабкою експресією ERCC1.

оцінювання експресії ERCC1 розраховували шляхом обрахунку суми балів двох шкал. Результати: експресія відсутня – «-» (0–1 бал), «1+» (2–3 бали), «++» (4–5 балів), «+++» (6–7 балів).

Усіх пацієнтів поділили на 2 групи: в першу включили хворих із високою експресією ERCC1 (+++), у другу – з низьким рівнем експресії фактора (0–2+). Експресію p53 вважали високою при забарвленні зразків 3+.

Основним методом лікування хворих, котрі залучені в дослідження, була хіміотерапія, яку отримували 38 (84,4 %) осіб, 3 пацієнти не отримали спеціальне лікування через незадовільний ECOG статус (2 і більше балів), 2 пацієнтам хіміотерапія протипоказана через важку супутню патологію, 2 хворих відмовилися від запропонованого лікування. Схему циплатин 80 мг/м<sup>2</sup> + етопозид 120 мг/м<sup>2</sup> отримали 22 (48,9 %) пацієнти; 11 хворим призначено схему циплатин 80 мг/м<sup>2</sup> + паклітаксел 175 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно в 1 день (24,4 %); 2 пацієнти отримували лікування за схемою цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> + гемцитабін 1000 мг/м<sup>2</sup> (4,4 %).

Статистичне опрацювання даних виконали в програмі Statistica for Windows 13.0 (ліц. № JРZ8041382130ARCН10-Ј). Для оцінювання зв'язку між експресією ERCC1 і клініко-морфологічними факторами (стать, вік, локалізація та розмір пухлини, наявність віддалених метастазів, ураження регіональних лімфатичних вузлів, інвазія магістральних судин, ступінь диференціювання пухлини, експресія p53, схема поліхіміотерапії (ПХТ)) використовували метод Спірмена. Вживаність пацієнтів оцінювали за методом Каплана–Майера, порівняння виживаності у двох групах здійснювали шляхом побудови моделі пропорційних ризиків Кокса. Статистично значущими вважали результати при  $p < 0,05$ .

## Результати

Експресію ERCC1 спостерігали у 27 (60,0 %) пацієнтів. Високу експресію фактора встановили в 14 (31,1 %)

Таблиця 1. Зв'язок експресії ERCC1 і p53 з клініко-морфологічними факторами

Характеристика	n	Про-цент	ERCC1				p, r
			Низька експресія (0–2+)		Висока експресія (3+)		
			n	%	n	%	
<b>Стадія</b>							
3А	18	40,0 %	9	29,0 %	9	64,3 %	p = 0,04 r = -0,3
3Б	23	51,1 %	19	61,3 %	4	28,6 %	
4	4	8,9 %	3	9,7 %	1	7,1 %	
<b>Експресія p53</b>							
Низька (0–50 %)	12	26,7 %	11	35,5 %	1	7,1 %	p = 0,0003 r = 0,5
Висока (51–100 %)	33	73,3 %	20	64,5 %	13	92,9 %	
Не проводили	5	11,0 %	29	93,5 %	11	78,6 %	

пацієнтів (рис. 1), низьку (1+, 2+) (рис. 2) – у 13 пацієнтів (28,9 %) відповідно. Білок p53 виявлений у гістологічних зразках 42 (93,3 %) осіб, високу експресію фактора спостерігали у 33 (73,3 %) хворих.

Оцінюючи зв'язок експресії ERCC1 із клініко-морфологічними факторами, не визначили статистично значущий зв'язок із віком, локалізацією та розмірами пухлини, T і N-статусом, ступенем диференціювання G і лікуванням (ПХТ, операція). Однак визначили слабкий, але статистично вірогідний зворотний кореляційний зв'язок зі стадією захворювання ( $p = 0,04$ ,  $r = -0,3$ ), прямий середньої сили зв'язок з експресією p53 ( $p = 0,0003$ ,  $r = 0,5$ ). Під час оцінювання зв'язку експресії p53 з клініко-морфологічними факторами виявили статистично значущий прямий зв'язок з віком пацієнтів ( $p = 0,01$ ,  $r = 0,35$ ), зворотний зв'язок – зі стадією захворювання ( $p = 0,008$ ,  $r = -0,38$ ) (табл. 1).

Прогностичне значення молекулярного фактора визначає його вплив на виживаність пацієнтів. Тривалість життя пацієнтів із високою експресією ERCC1 була більшою, ніж у пацієнтів із низькою експресією фактора. Медіана загальної виживаності пацієнтів із високою експресією ERCC1 становила 106,5 тижня, а в пацієнтів із низькою експресією цей показник дорівнював 38 тижнів ( $p = 0,002$ ). Порівняння виживаності

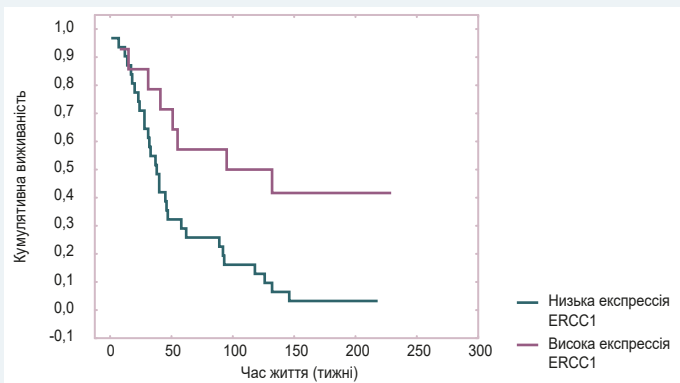


Рис. 3. Вживаність пацієнтів із різними рівнями експресії ERCC1.

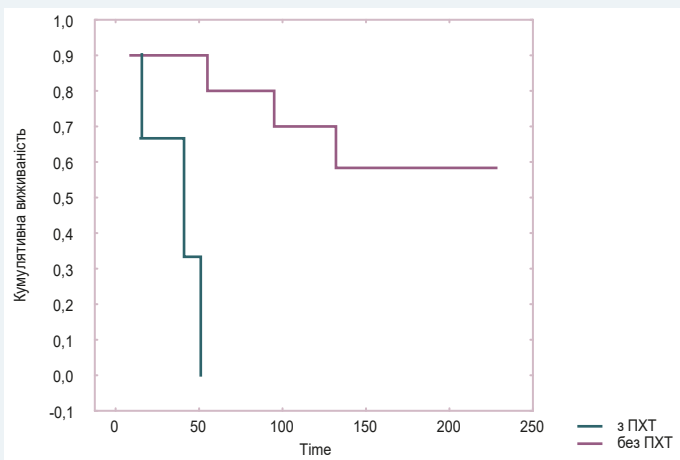


Рис. 4. Вплив ПХТ на вживаність пацієнтів із високою експресією ERCC1.

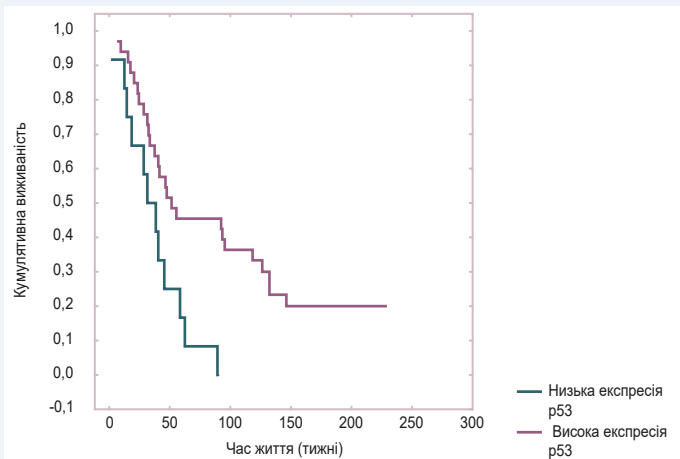


Рис. 5. Вплив експресії p53 на вживаність пацієнтів.

**Таблиця 2.** Визначення незалежних прогностичних факторів у пацієнтів на III–IV стадіях недрібноклітинного раку легенів, які отримували поліхіміотерапію

Фактор	Beta	Категорія	Значення p
ERCC1	-1,28817	Висока експресія (3+) Низька експресія (0, 1+, 2+)	0,01
p53	-0,84088	Висока експресія (3+) Низька експресія (0, 1+, 2+)	0,04
Стадія захворювання	1,18185	IIIА стадія, IIIБ стадія, IV стадія	0,01

пацієнтів залежно від експресії ERCC1 наведені на рис. 3.

У загальній когорті пацієнтів призначення ПХТ вірогідно не впливало на тривалість життя ( $p = 0,37$ ), як і у групі пацієнтів із низькою експресією ERCC1 ПХТ не поліпшує вживаність ( $p = 0,45$ ).

У групі пацієнтів із високою експресією ERCC1 у разі проведення ПХТ спостерігали статистично значуще збільшення вживаності. Середня тривалість життя пацієнтів із високою експресією ERCC1, які не отримували ПХТ, становила 41 тиждень, а пацієнтів, які отримували хіміотерапію, медіана вживаності не досягнута ( $p = 0,01$ ) (рис. 4).

Оцінюючи прогностичну роль p53, з'ясували: пацієнти з високою експресією p53 живуть довше, ніж хворі з низькою експресією фактора (43,5 проти 34,5 тижня) ( $p = 0,02$ ) (рис. 5).

У групі пацієнтів із високою експресією p53 медіана вживаності пацієнтів, які отримували хіміотерапію, становила 93,5 тижня, що статистично вірогідно довше, ніж хворих, які не отримували ПХТ, – 33,0 тижня ( $p = 0,04$ ).

Під час мультифакторного аналізу з'ясували: ERCC1, p53 і стадія захворювання є незалежними прогностичними факторами в пацієнтів на пізніх стадіях НДКРЛ, які отримували ПХТ (табл. 2).

## Обговорення

Останнім часом дослідження маркера ERCC1 викликає чималий науковий інтерес [6–10]. Прогностичне та предиктивне значення цього маркера залишається невизначеним. У роботі Lord et al. (2002) доведено, що в пацієнтів із низькою експресією ERCC1 медіана вживаності була істотно більшою, ніж у пацієнтів із високою експресією фактора (61,6 проти 20,4 тижня) [12].

У дослідженні Olausson et al. (2016) показано, що призначення платиновмісних схем хіміотерапії в пацієнтів без експресії ERCC1 істотно поліпшувало вживаність хворих, що не спостерігали у групі пацієнтів із високою експресією фактора [13]. Однак у дослідженні Simon et al. (2005) визначена більша тривалість життя в пацієнтів із високою експресією РНК ERCC1, ніж у хворих із низькою експресією ( $p = 0,01$ ) [14].

Незважаючи на велику кількість досліджень, що доводять прогностичне значення білка p53, кількість досліджень, в яких показана предиктивна роль цього маркера, вкрай обмежена. У роботі Tsao et al. у пацієнтів з операбельним НДКРЛ із високою експресією фактора спостерігали кращий ефект від ад'ювантної ПХТ ( $p = 0,02$ ), а у групі з низькою експресією післяопераційне лікування не покращувало результати лікування ( $p = 0,26$ ). Протягом мультиваріантного аналізу висока експресія p53 визначена як незалежний предиктивний маркер ефективності ад'ювантної ПХТ ( $p = 0,05$ ) [15].

Результати, що отримали, підтверджують клінічне значення високої експресії ERCC1 і p53 як маркерів прогнозу ефективності платиновмісної хіміотерапії в пацієнтів на занедбаних стадіях НДКРЛ. Необхідно продовжити дослідження з визначення показань до призначення ПХТ у хворих на III–IV стадії НДКРЛ.

## Висновки

1. Експресія ERCC1, p53 і стадія захворювання – незалежні прогностичні фактори в пацієнтів на пізніх стадіях НДКРЛ, які отримують ПХТ.

2. Призначення ПХТ у пацієнтів із високою експресією ERCC1 і p53 суттєво поліпшує виживаність.

3. Визначення цих маркерів – необхідне під час прогнозування ефективності лікування в пацієнтів на пізніх стадіях НДКРЛ.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується вивчення експресії маркера ERCC1 та інших маркерів хіміорезистентності (RRM1, TOP2α, β-тубуліну III класу) в пацієнтів з операбельним НДКРЛ (ІА–ІІІА стадій), а також дослідження впливу експресії цих маркерів на виживаність пацієнтів і можливість вибору схеми ад'ювантної ПХТ, враховуючи експресію маркерів хіміорезистентності.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 27.11.2019

Після доопрацювання / Revised: 07.02.2020

Прийнято до друку / Accepted: 16.02.2020

## Відомості про авторів:

Колеснік О. П., д-р мед. наук, професор каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7084-6720

Кузьменко В. О., очний аспірант і асистент каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7243-2476

## Information about authors:

Kolesnik O. P., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Oncology and Surgical Oncology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kuzmenko V. O., MD, PhD student and Assistant Professor of the Department of Oncology and Surgical Oncology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Колесник А. П., д-р мед. наук, профессор каф. онкологии и онкохирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Кузьменко В. А., очный аспирант и ассистент каф. онкологии и онкохирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Список літератури

- [1] Рак в Україні, 2014-2015. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюлетень Національного канцер-реєстру України*. 2016. № 17.
- [2] Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / D. Planchard, S. Popat, K. Kerr et al. *Annals of Oncology*. 2018. Vol. 29. P. 192-237. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy275>
- [3] Mutated p53 Promotes the Symmetric Self-Renewal of Cisplatin-Resistant Lung Cancer Stem-Like Cells and Inhibits the Recruitment of Macrophages / Y. Xu, Z. Xu, Q. Li et al. *Journal of Immunology Research*. 2019. Vol. 2019. P. 1-9. <https://doi.org/10.1155/2019/7478538>
- [4] Contribution of genetic factors to platinum-based chemotherapy sensitivity and prognosis of non-small cell lung cancer / C. Perez-Ramirez, M. Canadas-Garre, M. A. Molina et al. *Mutation Research-Reviews in Mutation Research*. 2017. Vol. 771. P. 32-58. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.11.003>

- [5] Drug Resistance in Non-Small Cell Lung Cancer: A Potential for NOTCH Targeting? / V. S. Iglesias, L. Giuranno, L. J. Dubois et al. *Frontiers in Oncology*. Vol. 8. P. 1-23. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00267>
- [6] A Significant Statistical Advancement on the Predictive Values of ERCC1 Polymorphisms for Clinical Outcomes of Platinum-Based Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: An Updated Meta-Analysis / Y. L. Han, J. Liu, M. L. Sun et al. *Disease Markers*. 2016. Vol. 2016. P. 1-13. <https://doi.org/10.1155/2016/7643981>
- [7] Can the response to a platinum-based therapy be predicted by the DNA repair status in non-small cell lung cancer? / M. Macerelli, M. Ganzinelli, C. Gouedard et al. *Cancer Treatment Reviews*. 2016. Vol. 48. P. 8-19. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.05.004>
- [8] The Evolving Biomarker Landscape for Treatment Selection in Metastatic Colorectal Cancer / J. Taieb, A. Jung, A. Sartore-Bianchi et al. *Drugs*. 2019. Vol. 79, Iss. 13. P. 1375-1394. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01165-2>
- [9] Sacco J. J., Al-Akhrass H., Wilson C. M. Challenges and Strategies in Precision Medicine for Non-Small-Cell Lung Cancer. *Current Pharmaceutical Design*. 2016. Vol. 22, Iss. 28. P. 4374-4385. <https://doi.org/10.2174/1381612822666160603014932>
- [10] Predictive Value of Ercc1 and Xpd Polymorphisms for Clinical Outcomes of Patients Receiving Neoadjuvant Therapy A Prisma-Compliant Meta-Analysis / Q. X. Mao, G. C. Dong, W. J. Xia et al. *Medicine*. 2015. Vol. 94, Iss. 39. P. 1-8. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000001593>
- [11] Ras p21 Expression in the progression of breast cancer / F. B. Fromowitz, M. V. Viola, S. Chao et al. *Human Pathology*. 1987. Vol. 18, Iss. 12. P. 1268-1275. [https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(87\)80412-4](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(87)80412-4)
- [12] Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer / R. V. N. Lord, J. Brabender, D. Gandara et al. *Clinical Cancer Research*. 2002. Vol. 8, Iss. 7. P. 2286-2291.
- [13] Olaussen K. A., Postel-Vinay S. Predictors of chemotherapy efficacy in non-small-cell lung cancer: a challenging landscape. *Annals of Oncology*. 2016. Vol. 27, Iss. 11. P. 2004-2016. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw321>
- [14] ERCC1 expression is a predictor of survival in resected patients with non-small cell lung cancer / G. R. Simon, S. Sharma, A. Cantor et al. *Chest*. 2005. Vol. 127, Iss. 3. P. 978-983. <https://doi.org/10.1378/chest.127.3.978>
- [15] Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non-small-cell lung cancer / M. S. Tsao, S. Aviel-Ronen, K. Ding et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2007. Vol. 25, Iss. 33. P. 5240-5247. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.12.6953>

## References

- [1] Ukrainian cancer registry statistics. (2016). Rak v Ukraini, 2014-2015. Zakhvoriuvaniest, smertnist, pokaznyky diialnosti onkologichnoi sluzhby [Cancer in Ukraine, 2014-2015. Occupation, death, demonstration of oncological service]. *Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine*, 17, [in Ukrainian].
- [2] Planchard, D., Popat, S., Kerr, K., Novello, S., Smit, E. F., Fairv-Finn, C., Mok, T. S., Reck, M., Van Schil, P. E., Hellmann, M. D., Peters, S., & Comm, E. G. (2018). Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 29, 192-237. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy275>
- [3] Xu, Y., Xu, Z., Li, Q., Guo, L., Wang, Y., Zhou, J. C., Wang, G. S., & Liu, Y. L. (2019). Mutated p53 Promotes the Symmetric Self-Renewal of Cisplatin-Resistant Lung Cancer Stem-Like Cells and Inhibits the Recruitment of Macrophages. *Journal of Immunology Research*, 2019, Article 7478538. <https://doi.org/10.1155/2019/7478538>
- [4] Perez-Ramirez, C., Canadas-Garre, M., Molina, M. A., Robles, A. I., Faus-Dader, M. J., & Calleja-Hernandez, M. A. (2017). Contribution of genetic factors to platinum-based chemotherapy sensitivity and prognosis of non-small cell lung cancer. *Mutation Research-Reviews in Mutation Research*, 771, 32-58. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.11.003>
- [5] Iglesias, V. S., Giuranno, L., Dubois, L. J., Theys, J., & Vooijs, M. (2018). Drug Resistance in Non-Small Cell Lung Cancer: A Potential for NOTCH Targeting? *Frontiers in Oncology*, 8, Article 267. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00267>
- [6] Han, Y. L., Liu, J., Sun, M. L., Zhang, Z. P., Liu, C. Y., & Sun, Y. P. (2016). A Significant Statistical Advancement on the Predictive Values of ERCC1 Polymorphisms for Clinical Outcomes of Platinum-Based Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: An Updated Meta-Analysis. *Disease Markers*, Article 7643981. <https://doi.org/10.1155/2016/7643981>
- [7] Macerelli, M., Ganzinelli, M., Gouedard, C., Broggin, M., Garasino, M. C., Linardou, H., Damia, G., & Wiesmuller, L. (2016). Can the response to a platinum-based therapy be predicted by the DNA repair status in non-small cell lung cancer? *Cancer Treatment Reviews*, 48, 8-19. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.05.004>

- [8] Taieb, J., Jung, A., Sartore-Bianchi, A., Peeters, M., Seligmann, J., Zaanan, A., Burdon, P., Montagut, C., & Laurent-Puig, P. (2019). The Evolving Biomarker Landscape for Treatment Selection in Metastatic Colorectal Cancer. *Drugs*, 79(13), 1375-1394. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01165-2>
- [9] Sacco, J. J., Al-Akhrass, H., & Wilson, C. M. (2016). Challenges and Strategies in Precision Medicine for Non-Small-Cell Lung Cancer. *Current Pharmaceutical Design*, 22(28), 4374-4385. <https://doi.org/10.2174/1381612822666160603014932>
- [10] Mao, Q. X., Dong, G. C., Xia, W. J., Yin, R., Jiang, F., Xu, L., Qiu, M. T., & Chen, Q. (2015). Predictive Value of Ercc1 and Xpd Polymorphisms for Clinical Outcomes of Patients Receiving Neoadjuvant Therapy A Prisma-Compliant Meta-Analysis. *Medicine*, 94(39), Article e1593. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000001593>
- [11] Fromowitz, F. B., Viola, M. V., Chao, S., Oravez, S., Mishriki, Y., Finkel, G., Grimson, R., & Lundy, J. (1987). Ras p21 Expression in the progression of breast cancer. *Human Pathology*, 18(12), 1268-1275. [https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(87\)80412-4](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(87)80412-4)
- [12] Lord, R. V. N., Brabender, J., Gandara, D., Alberola, V., Camps, C., Domine, M., Cardenal, F., Sanchez, J. M., Gumerlock, P. H., Taron, M., Sanchez, J. J., Danenberg, K. D., Danenberg, P. V., & Rosell, R. (2002). Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clinical Cancer Research*, 8(7), 2286-2291.
- [13] Olaussen, K. A., & Postel-Vinay, S. (2016). Predictors of chemotherapy efficacy in non-small-cell lung cancer: a challenging landscape. *Annals of Oncology*, 27(11), 2004-2016. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw321>
- [14] Simon, G. R., Sharma, S., Cantor, A., Smith, P., & Bepler, G. (2005). ERCC1 expression is a predictor of survival in resected patients with non-small cell lung cancer. *Chest*, 127(3), 978-983. <https://doi.org/10.1378/chest.127.3.978>
- [15] Tsao, M. S., Aviel-Ronen, S., Ding, K., Lau, D., Liu, N., Sakurada, A., Whitehead, M., Zhu, C. Q., Livingston, R., Johnson, D. H., Rigas, J., Seymour, L., Winton, T., & Shepherd, F. A. (2007). Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 25(33), 5240-5247. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.12.6953>