

ГУ РОНЦ
им. Н.Н. Блохина РАМН,
Москва

*Изучение генома
опухолевой и нормальной
клеток позволило накопить
большой объем данных,
касающихся генетических
характеристик при
различных гистологических
типах рака легкого.*

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРЕДСКАЗЫВАЮЩИЕ ФАКТОРЫ У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

**К.К. Лактионов, М.И. Давыдов, Б.Е. Полоцкий, И.Б. Зборовская,
В.Н. Богатырев, Л.А. Никуличев, Е.В. Степанова,
А.К. Аллахвердиев, М.С. Ардзинба**

В настоящее время основным клиническим интегральным фактором прогноза хирургического лечения рака легкого является распространенность опухоли (прежде всего поражение внутригрудных лимфатических узлов). Именно поэтому лишь оперативное вмешательство с адекватной медиастинальной лимфодиссекцией позволяет достичь максимальной радикальности хирургического лечения и объективно уточнить внутригрудную распространенность опухоли. В меньшей степени при прочих равных условиях прогноз зависит от гистогенеза немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), степени дифференцировки клеток, клинико-анатомической формы, локализации опухоли в легком, возраста пациента, размера первичной опухоли. Используемая международная классификация TNM (1999 г.) позволяет объективнее проводить групповое прогнозирование и сравнивать результаты различных клинических исследований.

Одним из путей совершенствования прогнозирования результатов лечения рака легкого является комплексное изучение на современном уровне ряда индивидуальных морфологических, молекулярно-генетических и иммунологических характеристик опухоли, влияющих на ее рост, дифференцировку, метастатическую активность, а также на способность иммунной системы реагировать на антиген.

Отдаленные результаты хирургического лечения НМРЛ и их корреляция с основными клинико-морфологическими факторами прогноза

Благоприятный прогноз имеют преинвазивный внутриэпителиальный (carcinoma in situ) и микроинвазивный рак (T1N0M0): 5-летняя выживаемость достигает 92 и 80% соответственно. Близкие результаты у больных при Ia стадии – 70–80%. Однако далее, уже при стадии IB, 5-летняя выживаемость существенно снижается, составляя 50–60% [12].

5-летние результаты хирургического лечения больных с большей распространенностью прогрессивно ухудшаются, и их вряд ли можно считать удовлетворительными. Так, при IIa и IIb стадиях выживаемость находится в пределах 30–40%, при IIIa ст. составляет 15–20%, при IIIb стадии – только 10–12% [12].

Результаты хирургического лечения обусловлены рядом факторов, среди которых главными являются: распространенность первичной опухоли и состояние регионарных лимфатических узлов, правильный выбор объема и типа операции, радикализм хирургического вмешательства, функциональные возможности больного.

Для оценки результатов хирургического лечения больных НМРЛ мы рассмотрели значение наиболее важных параметров первичной опухоли (размер, дифференцировка, значение символа «Т», локализация в легком, клинико-анатомическая форма) и местно-регионарной распространенности (прежде всего поражение внутригрудных лимфатических узлов и соседних анатомических структур) у 1043 больных НМРЛ, радикально оперированных в хирургическом торакальном отделении ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, у которых были прослежены отдаленные результаты. Из анализа исключены случаи послеоперационной летальности, смерти от неизвестной причины, от сопутствующего заболевания, а также наблюдения со значением символа «M1» на момент операции.

Из 1043 больных у 689 (66%) отмечен центральный рак, у 351 (33%) – периферический рак и у 3 – синхронный рак легкого.

Более 1 года после радикального хирургического лечения прожили 72,7% (758 из 1043), более 3 лет – 53,1% (554 из 1043) и 5 лет – 43,8% (457 из 1043) больных. Первые 3 года после операции являются критическим сроком, поскольку 82,5% пациентов, переживших этот срок, живут более 5 лет.

Анализ наших наблюдений подтвердил влияние локо-регионарной распространенности опухолевого процесса на общую выживаемость. Так, если в группах наблюдения с T1N0M0 и T2N0M0 статистически значимых различий не выявлено, то в сопоставлении показателя 5-летней общей выживаемости с T3N0M0 разница оказалась статистически значимой (60,6 – 54,3 – 38,5% соответственно, $p < 0,05$). При поражении внутригрудных лимфатических узлов (N1 и N2) медиана выживаемости уменьшается с увеличением символа «Т» при N1: 36мес. – 24 мес. – 12 мес., однако статистически значимых различий в зависимости от значения символа «Т» нет. Полученный результат свидетельствует об отсутствии влияния значения символа «Т» на результаты радикального хирургического лечения при метастатическом поражении любого уровня внутригрудных лимфоколлекторов (внутри группы с N1 и среди пациентов с медиастинальными метастазами).

Прогностическая значимость метастазирования во внутригрудные лимфатические узлы подтверждается сравнением 5-летней выживаемости пациентов с равновеликими значениями символа «Т». Так, в группе больных с T2N1M0 этот показатель составил 54,3%, а у пациентов с T2N1M0 – 33,4% ($p < 0,05$); достоверной оказалась разница при T3N0M0 и T3N1M0 – 38,5 и 21,1% соответственно ($p < 0,05$).

Метастазирование в медиастинальные лимфоузлы также ухудшало 5-летнюю выживаемость, но если различия с группой N0 имели достоверный характер, то при сопоставлении с группой пациентов с N1 статистически значимой разницы выявлено не было: T2N1M0 к T2N2M0 – 33,4 к 23,5% ($p > 0,05$); T3N1M0 к T3N2M0 – 22,1 к 14% ($p > 0,05$).

Отсутствие статистических различий в показателях общей выживаемости больных в зависимости от локали-

зации опухоли в легком и стороны поражения свидетельствует о невысокой значимости этих факторов для прогноза течения заболевания. При анализе выживаемости пациентов с учетом стадии эти клинические параметры прогнозирования теряют свою актуальность.

Данные по влиянию уровня поражения регионарных лимфатических узлов без учета значения символа «Т» на показатель общей выживаемости представлены на рис. 1.

Максимальная 5-летняя выживаемость отмечалась в группе N0 и составила 53,1%. По мере возрастания значения символа «N» данный показатель прогрессивно падал при N1 до 32,1%, а при N2 – до 21% (разница статистически значима для всех групп сравнения $p < 0,05$). Полученный результат позволяет считать уровень метастазирования во внутригрудные лимфатические узлы независимым фактором прогноза результатов радикального хирургического лечения НМРЛ.

Размер первичной опухоли не является аналогом символа «Т» по классификации TNM. Тем более интересно изучение влияния максимального размера опухоли на выживаемость пациентов НМРЛ после радикального хирургического лечения (рис. 2).

Анализ полученных данных позволил выявить достоверные различия в показателях общей выживаемости лишь при сравнении больных с опухолями более 5 см со всеми другими группами наблюдения, что, возможно, связано с различными характеристиками распространенности по лимфатическим узлам. Необходимо отметить отсутствие достоверных различий в общей 5-летней выживаемости у пациентов с опухолью до 1 см (58,8%) и 4–5 см (42,6%) ($p > 0,05$).

При сопоставимой распространенности НМРЛ по лимфатическим узлам оказалось, что при N0 сохраняются достоверные различия в показателях 5-летней выживаемости по отношению к группе с максимальным размером опухоли более 5 см и при опухолях до 1 см и до 2 см: 43:65,8:61,4% соответственно ($p < 0,05$), а в когортах с опухолями 3 см и 4–5 см этот показатель составил 51,6 и 47,7% соответственно и различия уже не имели статистической значимости ($p > 0,05$).

Внутри групп с одинаковым максимальным размером опухоли показатели 5-летней выживаемости у больных с

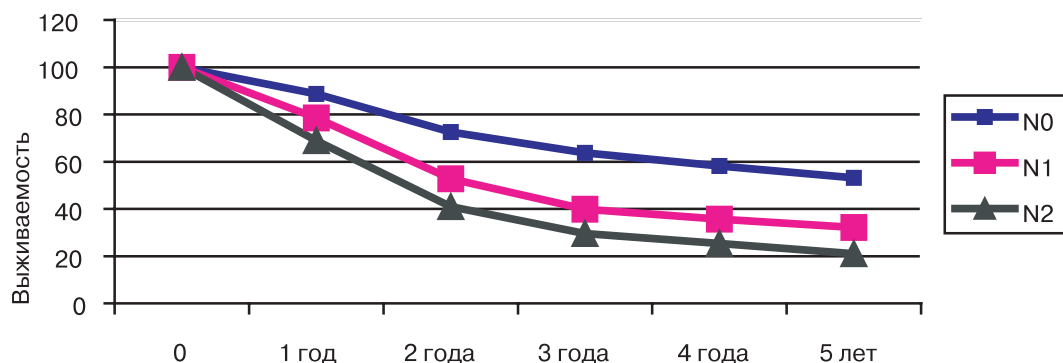


Рис. 1. Выживаемость больных НМРЛ после хирургического лечения в зависимости от значения символа N.

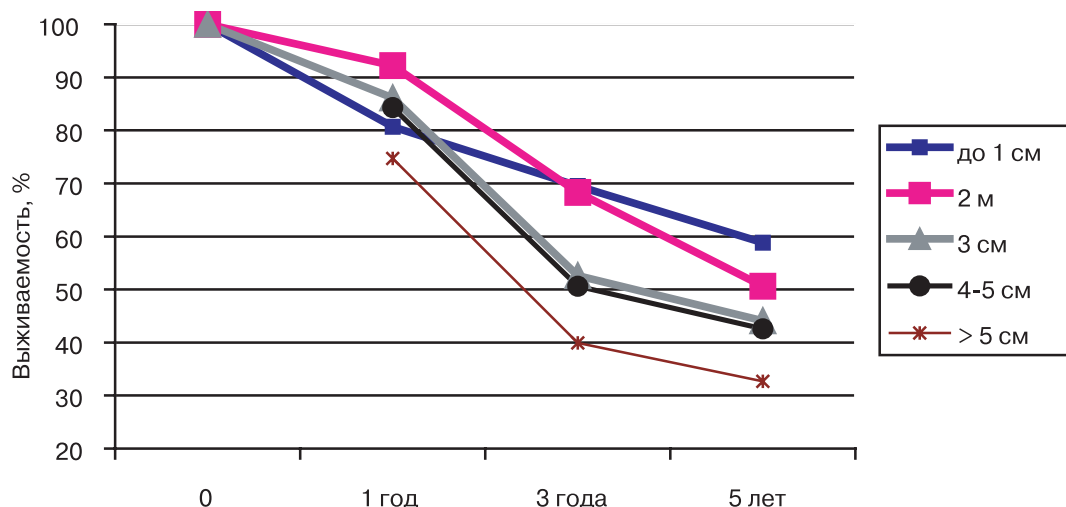


Рис. 2. Выживаемость больных НМРЛ после хирургического лечения в зависимости от размера опухоли.

N1 и N2 оказались сопоставимы: для опухолей 2 см – 39 и 16,8% ($p>0,05$); 3 см – 29,6 и 34,3% ($p>0,05$); 4–5 см – 41 и 23% ($p>0,05$). Отсутствовали также существенные различия в выживаемости между пациентами групп с размерами опухоли 2 см и 3 см при поражении как первого, так и второго уровней лимфоколлекторов: 5-летняя выживаемость 39% при размерах опухоли 2 см и 29,6% при размерах опухоли 3 см при N1; 16,8% – при 2 см и 34,3% – при 3 см при N2 ($p>0,05$).

Структура НМРЛ такова, что почти 90% случаев составляют плоскоклеточный рак и аденокарцинома. Интересным представлялось оценить влияние гистогенеза опухоли на отдаленные результаты хирургического лечения в зависимости от стадии процесса.

Оценивая полученные данные можно с уверенностью констатировать отсутствие статистически значимых различий в общей выживаемости у больных плоскоклеточным раком и аденокарциномой легкого (в когортах с одинаковой распространенностью опухолевого процесса), что позволяет в дальнейшем рассматривать немелкоклеточный рак в целом без учета его гистогенеза.

Не менее важным прогностическим фактором является степень дифференцировки первичной опухоли. Ее влияние на выживаемость больных немелкоклеточным раком легкого иллюстрирует рис. 3.

Сопоставление кривых выживаемости радикально оперированных пациентов НМРЛ выявило значительно более агрессивное течение заболевания у пациентов с низкодифференцированными опухолями. Так 5-летняя выживаемость в группах с высоко- и умеренно дифференцированными опухолями составила 42,6 и 45,9% соответственно ($p>0,05$), а при низкой дифференцировке – 27,1% ($p<0,05$ для двух предыдущих показателей), что позволяет при анализе прогностического влияния дифференцировки опухоли рассматривать больных первых двух групп вместе.

Сравнительная оценка влияния клинко-анатомической формы НМРЛ на отдаленные результаты не выявила достоверных различий в общей 5-летней выживаемости у пациентов с одинаковой распространенностью опухолевого процесса. Тенденция к достоверности отмечена лишь в 2 группах наблюдения: при распространенности T3N0M0 центральный рак по отношению к периферическому – 42,4 и 27,8% ($p<0,5$); и T2N1M0 – 36,4 к 22,4% соответственно ($p<0,1$). Таким образом, можно с уверенностью констатировать, что результаты радикального хирургического лечения в пределах сравнимой распространенности по TNM ограничено зависят от клинко-анатомической формы опухоли. Однако внутри групп наблюдения выявлены следующие различия:

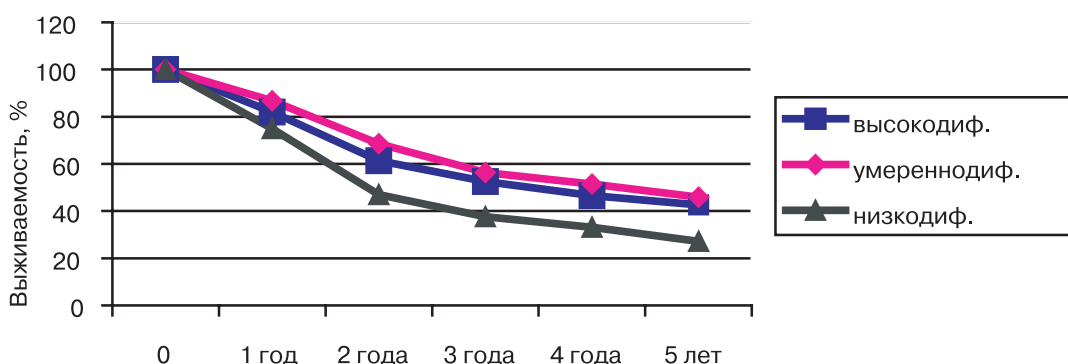


Рис. 3. Выживаемость больных НМРЛ после хирургического лечения в зависимости от степени дифференцировки опухоли.

– при периферическом раке показатель 5-летней выживаемости достоверно снижается от T1N0M0 и T2N0M0 к T3N0M0 ($p < 0,05$), в то время как при центральной локализации эти различия не достоверны. Таким образом, значение символа «Т3» без метастазов во внутригрудные лимфатические узлы для периферического рака является значимым неблагоприятным фактором прогноза, а для центрального, хотя и ухудшает результаты лечения, но является менее значимым, чем сам факт метастазирования. Такая закономерность является следствием различной трактовки значения символа Т3 для центрального и периферического рака: если при центральной локализации Т3 – это расстояние проксимальной границы опухоли менее 2 см от киля бифуркации трахеи, ателектаз доли и врастание в медиастинальную плевру, то для периферического рака Т3 характеризуется врастанием в грудную стенку и диафрагму;

– обе клинико-анатомические формы демонстрируют единую направленность снижения показателей выживаемости в группах пациентов от T2N0M0 к T2N1M0 ($p < 0,05$). С возрастанием значения символа «N» от T2N1M0 к T2N2M0 при центральном раке показатель 5-летней выживаемости продолжает достоверно уменьшаться, а при периферическом различия не носят статистически значимого характера. По всей видимости, при периферической форме НМРЛ сам факт метастазирования во внутригрудные лимфатические узлы является независимым фактором прогноза, а при центральной дополнительное значение приобретает уровень поражения лимфоколлектора.

Одним из определяющих факторов является объем хирургического вмешательства на путях лимфооттока. Операции с систематической ипсилатеральной лимфодиссекцией (СИМЛ) позволяют повысить радикализм хирургического вмешательства, а также адекватно стадировать распространение опухолевого процесса по лим-

фатическим узлам. Это дает возможность приблизиться к формированию более однородных групп наблюдения и избежать ошибочного занижения стадии опухолевого процесса. Сравнение показателя общей выживаемости в зависимости от характера хирургического вмешательства на внутригрудных лимфоколлекторах и стадии процесса представлено в табл. 1.

Достоверными оказались различия в 5-летней выживаемости больных с Iб стадией (48,5% – без СИМЛ и 59,4% – с СИМЛ, $p < 0,02$) и IIб стадией (26,6% – без СИМЛ и 40,6% – с СИМЛ, $p < 0,02$). Отсутствие достоверной разницы в пределах Ia стадии (55,6% – без СИМЛ и 73,5% – с СИМЛ, $p < 0,2$) может объясняться низким метастатическим потенциалом первичной опухоли с максимальным размером до 3 см и, как следствие, минимальной ошибкой в стадировании при выполнении оперативных вмешательств без СИМЛ.

СИМЛ позволяет адекватно стадировать опухолевый процесс и избежать ошибок в прогнозе течения заболевания и выборе лечебной тактики. Прогрессирование опухолевого процесса наиболее часто сопряжено с метастазированием в лимфоколлекторы уровня N2 и отдаленным метастазированием. Структура прогрессирования заболевания после операций с различным объемом лимфодиссекции с учетом стадии процесса представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, выполнение операций с СИМЛ позволяет снизить частоту регионарного (N2) прогрессирования при I и II стадиях (для I стадии $p < 0,0001$, для II стадии $p < 0,05$).

Выполнение операций с СИМЛ у больных раком легкого не только целесообразно, но и необходимо, поскольку стадирование в этом случае основывается на фактическом материале, а не на методе допущения. Это дает возможность не только правильно оценить распространенность опухолевого процесса, выбрать верную тактику лечения,

Таблица 1
Общая выживаемость больных НМРЛ в зависимости от характера хирургического вмешательства и стадии опухолевого процесса

Стадия	Объем лимфодиссекции	Выживаемость, (%)		
		1 год	3 года	5 лет
Ia	Без СИМЛ	93,6%	69,6%	55,6%
	СИМЛ	95,4%	84,4%	73,5%
Iб	Без СИМЛ	89,1%	59%	48,5%
	СИМЛ	90,5%	72,7%	59,4%
IIa	Без СИМЛ	75%	42%	34,3%
	СИМЛ			
IIб	Без СИМЛ	78,5%	38,3%	26,6%
	СИМЛ	83,4%	44,4%	40,6%
IIIa	Без СИМЛ	63,9%	30,2%	22,2%
	СИМЛ	72,2%	32,7%	23,5%
IIIб	Без СИМЛ			
	СИМЛ	81,6%	35,2%	22,8%

Таблица 2

Регионарное и отдаленное прогрессирование у больных НМРЛ после стандартных и расширенных операций в зависимости от стадии процесса

Показатель	Тип операции (объем лимфодиссекции)					
	I стадия		II стадия		III стадия	
	без СИМЛ	СИМЛ	без СИМЛ	СИМЛ	без СИМЛ	СИМЛ
N2	48,9%	18,2%	39,6%	24,1%	46,8%	34,8%
M1	43,9%	55,8%	36,6%	62,9%	40,4%	43,9%

провести профилактику местного метастазирования, но и повышает точность прогнозирования результатов хирургического лечения.

Клиническое использование молекулярно-генетических характеристик опухоли в прогнозировании результатов хирургического лечения

За несколько последних десятилетий достигнут значительный прогресс в понимании молекулярной биологии клетки. Стали известны многие механизмы контроля над клеточным делением и смертью клетки, поддержания генетической стабильности, передачи сигнала от рецепторов в ядро и т. д. Оказалось, что структурные и функциональные изменения некоторых белков, участвующих в этих процессах (онкобелков и супрессоров опухолевого роста), могут приводить к трансформации клеток. Межклеточные взаимодействия, регулирующие состояние и поведение нормальных клеток, определяют также способность опухолевых клеток к инвазии и метастазированию. На сегодняшний день известно более 100 белков и их генов, изменения которых связаны с ростом злокачественных новообразований. Эти белки и гены получили название молекулярно-биологических (молекулярных) маркеров опухолей. Все они участвуют в регуляции клеточного цикла, апоптоза, дифференцировки и морфогенетических реакций клетки.

Таким образом, опухолевые маркеры – это гены и их продукты, связанные с развитием злокачественных заболеваний и используемые для диагностики и определения стадии злокачественных новообразований, а также для скрининга. Кроме того, исследование опухолевых маркеров часто применяют для определения скрытого метастазирования, мониторинга эффективности химиотерапии, диагностики рецидива болезни и оценки метастатического потенциала опухоли.

Используя современные молекулярные и иммунологические методы, можно исследовать индивидуальные генетические и биологические особенности опухоли, которые позволяют прогнозировать течение болезни и резистентность к химиотерапии независимо от гистологического типа опухоли.

На сегодняшний день в клинической практике прогнозирование течения НМРЛ после радикального хирургического лечения базируется, прежде всего, на оценке распространенности опухоли. Однако групповой прогноз

не удовлетворяет современным требованиям клинической онкологии, не позволяет оценить биологические особенности опухоли у данного больного и индивидуализировать мониторинг и лечебную тактику.

Изучение генома опухолевой и нормальной клеток позволило накопить большой объем данных, касающихся генетических характеристик при различных гистологических типах рака легкого. Структурные и функциональные изменения онкогенов в ряде случаев имеют прогностическое значение. Наиболее значимыми в этом отношении являются онкогены семейств *тус* и *гас*. Ядерные онкогены семейства *тус* играют важную роль в дифференцировке, росте и программированной гибели клеток. Ген *L-тус* имеет 2 аллеля (*L* и *S*), появление второго аллеля обусловлено точечной терминальной мутацией. В связи с этим существуют 3 варианта генотипа – *LL*, *LS*, *S*. Обнаружено, что при НМРЛ наличие аллеля *S* сочетается с быстрым прогрессированием и диссеминацией опухоли, но не коррелирует с дифференцировкой опухоли [14, 15].

Гены семейства *гас*, в том числе *H-гас*, относятся к наиболее часто экспрессируемым протоонкогенам и участвуют в передаче внутриклеточных сигналов. Особого внимания заслуживает обнаруживаемый в норме полиморфизм аллелей гена *c-Ha-гас*, обусловленный присутствием области варибельных тандемных повторов в нетранслируемой части гена. Четыре из них определены как «общие» (*a1*; *a2*; *a3*; *a4*). Выявлена связь аллеля *a4* гена *c-Ha-гас* с высоким риском развития активно метастазирующих опухолей [3, 13].

Среди генов, отвечающих за тканевую совместимость, особой сложностью структуры, высоким полиморфизмом и важностью продуктов индукции характеризуется главный комплекс гистосовместимости (HLA). Гены HLA I класса обеспечивают иммунный ответ [3, 10].

На основании собственных наблюдений (78 больных НМРЛ, радикально оперированных в хирургическом торакальном отделении ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН) было отмечено, что о неблагоприятном прогнозе свидетельствует выявление аллеля *a4* гена *c-Ha-гас*, *SS*-генотип *L-тус* и отсутствие экспрессии молекул HLA I класса на поверхности клеток. Среди благоприятных факторов прогноза следует отметить выявление аллелей *a1*; *a2* и *a3* гена *c-Ha-гас*; *LL*- и *LS*-генотипа *L-тус* и экспрессию эффекторных молекул HLA I класса.

В зависимости от наличия или отсутствия неблагоприятных генетических и иммунологических факторов прогноза пациенты были распределены на 2 группы.

У больных без регионарных метастазов при наличии неблагоприятных факторов прогноза общая 1-, 2- и 3-летняя выживаемость составили 76,9, 38,4 и 30,7% соответственно, а при наличии благоприятных – 81,2, 81,2 и 81,2% соответственно (рис. 4).

Следует отметить высокую информативность изученных факторов в прогнозировании результатов хирургического лечения больных НМРЛ с одинаковой распространенностью опухолевого процесса, что до сих пор представлялось весьма затруднительным.

Учитывая полученные результаты, мы сочли необходимой дальнейшую индивидуализацию прогноза с привлечением дополнительных молекулярно-генетических факторов. У 97 больных дифференцированным НМРЛ, оперированных в хирургическом торакоабдоминальном отделении ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, изучена прогностическая значимость факторов генетической нестабильности (делеции различных локусов короткого плеча 1-й хромосомы, ploидность опухоли), экспрессии мутантного p53, VEGF, Vcl-2, Вах и пролиферативной активности опухолевых клеток (соотношение клеток в разных фазах клеточного цикла).

Ключевым белком, регулирующим механизмы естественной гибели клетки, является белок-супрессор опухолевого роста p53, необходимый для активации некоторых форм апоптоза [6]. VEGF является главным фактором, индуцирующим образование новых сосудов в опухоли. Он стимулирует деление и миграцию эндотелиальных клеток близлежащих сосудов. Экспрессия VEGF свидетельствует о высоком метастатическом потенциале опухоли [7; 8]. Семейство генов Vcl участвует в регуляции апоптоза. Лучше всего изучена экспрессия белков-антагонистов Vcl-2 и Вах. Экспрессия Vcl-2 при плоскоклеточном раке легкого (25–40% случаев) наблюдается чаще, чем при аденокарциноме (около 10% случаев). Белок Вах является стимулятором апоптоза. Vcl-2 и Вах связываются между собой и ингибируют друг друга. При анализе экспрессии Vcl-2 и Вах замечено, что они редко экспрессируются вместе [9].

Делеции различных локусов короткого плеча 1-й хромосомы часто обнаруживаются при НМРЛ. Эти мутации обычно выявляются на поздних стадиях заболевания и могут иметь прогностическое значение. Предполагается, что короткое плечо 1-й хромосомы содержит ген или гены-супрессоры, инактивация которых приводит к прогрессии НМРЛ [3].

С помощью ДНК-проточной цитометрии с высокой достоверностью можно определить ploидность опухолевых клеток и оценить их распределение по фазам клеточного цикла. Диплоидные (с нормальным содержанием ДНК) солидные опухоли, в том числе и рак легкого, отличаются более благоприятным прогнозом, чем анеуплоидные (с более высоким содержанием ДНК). Опухоли с высоким содержанием клеток в S-фазе клеточного цикла, как правило, характеризуются быстрым ростом и высокой метастатической активностью [5].

Все больные были разделены на 2 группы. Первую составили 45 человек, которые прожили менее 3 лет (неблагоприятный прогноз), вторую – 52 больных, проживших более 5 лет (благоприятный прогноз). Группы не различались по общепринятым клинико-морфологическим параметрам: полу, возрасту, длительности анамнеза, стороне поражения, локализации опухоли, клинико-анатомической форме, дифференцировке и размеру первичной опухоли, а также по объему хирургического вмешательства.

Монофакторный анализ показал, что значимыми независимыми неблагоприятными факторами прогноза при НМРЛ являются экспрессия мутантного p53 и VEGF, отсутствие экспрессии Vcl-2, делеции на коротком плече 1-й хромосомы, анеуплоидия и высокая доля опухолевых клеток в S-фазе клеточного цикла (табл. 3).

С помощью регрессионно-многофакторного анализа подсчитана весовая значимость факторов во влиянии на продолжительность жизни больных НМРЛ (рис. 2). Наиболее существенно ее увеличивают отсутствие экспрессии VEGF и экспрессия Vcl-2 (весовые коэффициенты 14,19 и 13,37 соответственно), а уменьшают анеуплоидия и

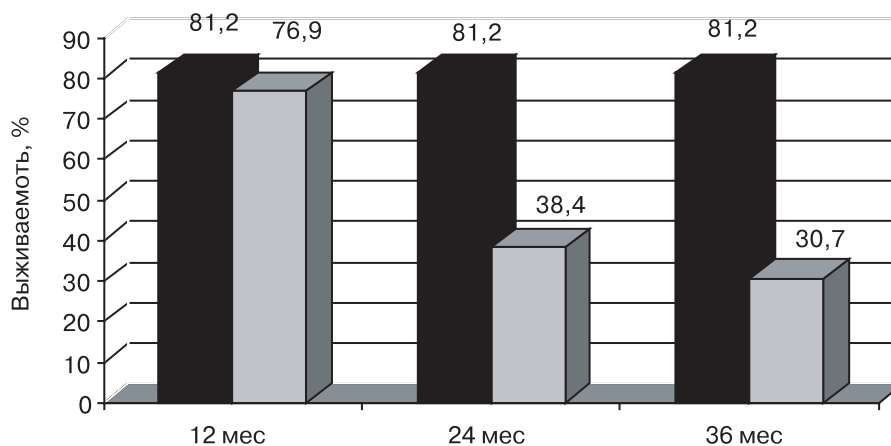


Рис. 4. Выживаемость больных НМРЛ при N0 в зависимости от генетических и иммунологических факторов прогноза. Различия в показателях 3-летней выживаемости достоверны ($p=0,01$).

Темные столбики обозначают благоприятный прогноз, светлые – неблагоприятный прогноз.

Таблица 3

Показатели общей выживаемости больных НМРЛ в зависимости от молекулярно-генетических прогностических факторов

Прогностические факторы	< 3 лет	> 5 лет	p
Делеции на коротком плече 1 хромосомы	52	8,3	<0,05
Частота анеуплоидии	75	37,4	<0,05
Частота экспрессии мутантного p53	88	41,7	<0,05
Частота экспрессии Bcl-2	20	42	<0,05
Частота экспрессии Вах	16	29	>0,05
Количество клеток в S-фазе	9,56	5,76	<0,05

высокое содержание опухолевых клеток в S-фазе клеточного цикла (весовые коэффициенты – 13,36 и – 8,61 соответственно) (рис. 5).

Интересными представляются результаты сравнения фактической продолжительности жизни больных НМРЛ с расчетной, вычисленной по весовым коэффициентам изученных факторов прогноза (рис. 6, 7).

Анализ полученных результатов продемонстрировал высокую точность оценки продолжительности жизни по данному методу. Так, в наблюдениях без учета распространенности опухолевого процесса точность прогноза составила 87,6% (вне зоны прогнозирования 12 человек). А в когорте пациентов без лимфогенных метастазов (рис. 7) с помощью анализа биологических особенностей первичной опухоли возможно практически безошибочное распределение больных по отдаленному прогнозу течения заболевания. Так, если расчетный коэффициент

был >1,5, все пациенты переживали 5-летний срок наблюдения; снижение коэффициента <1,5 было ассоциировано с низкими показателями общей выживаемости (менее 3 лет). Удаление из регрессионного анализа даже одного фактора прогноза приводит к значительному увеличению ошибки (от 8,1% при исключении из анализа экспрессии Вах до 12,2% при исключении анеуплоидии и экспрессии VEGF).

Исследование позволило выявить различия в биологических особенностях НМРЛ при одинаковых морфо-клинико-анатомических характеристиках новообразований. Только комплексное использование молекулярно-генетических параметров увеличивает точность индивидуального прогноза результатов хирургического лечения больных дифференцированным НМРЛ и, следовательно, позволяет оптимизировать лечебную тактику и повысить качество мониторинга больных.

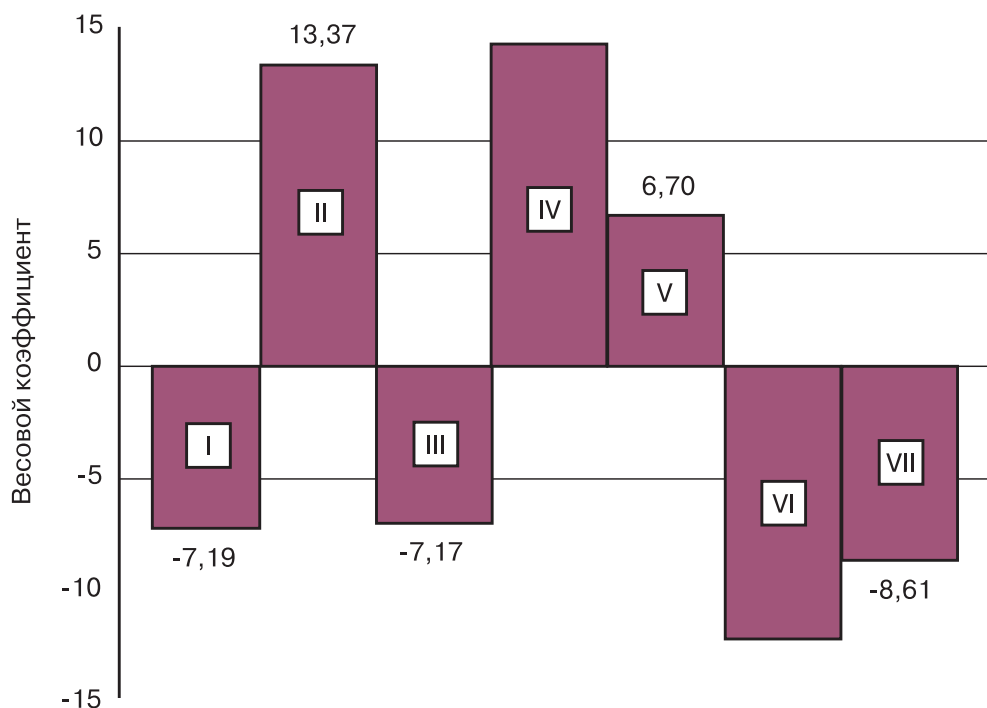
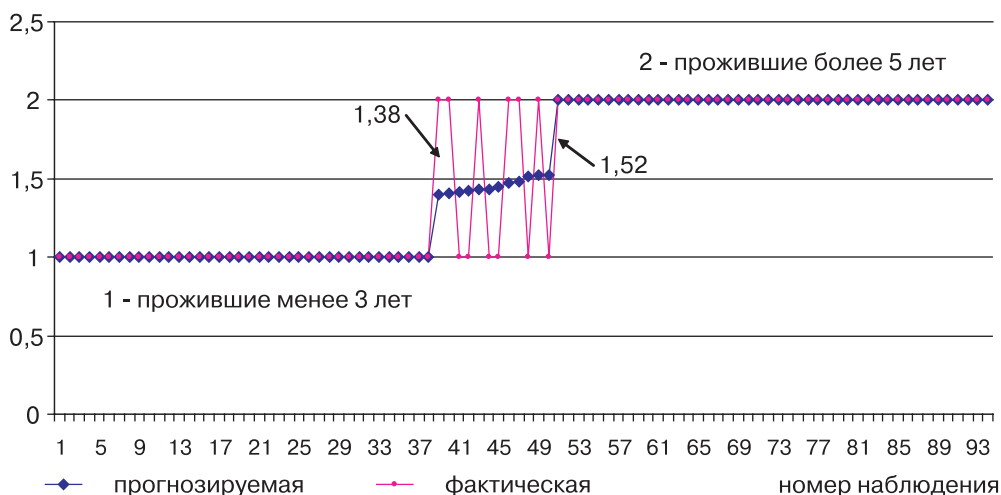


Рис.5. Влияние молекулярно-генетических маркеров на общую выживаемость при дифференцированном плоскоклеточном раке легкого T2M0M0.

I – экспрессия мутантного p53; II – экспрессия Bcl-2; III – отсутствие экспрессии Вах; IV – отсутствие экспрессии VEGF; V – отсутствие делеции короткого плеча 1-й хромосомы; VI – анеуплоидия; VII – высокое содержание клеток в S-фазе клеточного цикла

Сравнение прогнозируемой и фактической продолжительности жизни больных ПРЛ без учета распространенности опухолевого процесса с использованием полного спектра факторов прогноза



Сравнение прогнозируемой и фактической продолжительности жизни больных ПРЛ без метастазов

Весовые характеристики факторов:
 % клеток в S-фазе - (-0,312),
 VEGF - (-0,283)
 мутантный p53 - (-0,272)
 Вах - 0,226;
 диплоидия - 0,155;
 Вcl - 0,147;

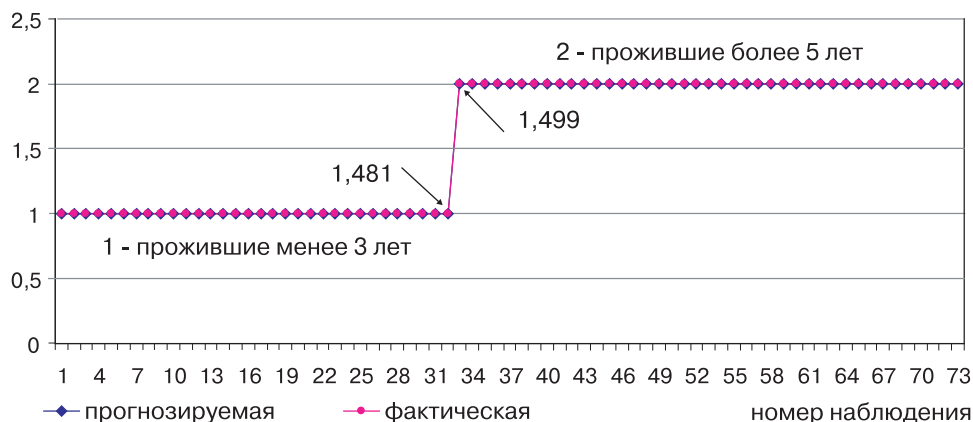


Рис. 6, 7. Фактическая и расчетная продолжительности жизни больных НМРЛ.

Литература

1. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Рак легкого. // Москва, Радикс, 1994.
2. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Современные принципы выбора лечебной тактики и возможность хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого // Сб. Новое в терапии рака легкого, под редакцией Н.И. Переводчиковой, М. 2003. С. 41-53.
3. Зборовская И.Б., Татосян А.Г. Молекулярно-генетические маркеры при раке легкого: онкогены и гены супрессоры // Новое в терапии рака легкого. Bristol-Myers Squibb 1997. С. 5-17.
4. Гаспарян А.В. Полиморфизм онкогенов и микросателлитных последовательностей генома у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и первично-множественными злокачественными новообразованиями // Дис. канд. биол. наук, М. 1997.
5. Коган Е.А., Жак Г., Кайзер У. и др. Иммуногистохимия биомолекулярных маркеров рака легкого // Архив патологии 1997, № 6. С. 23-30.
6. Полоцкий Б.Е. Хирургическое лечение немелкоклеточного рака легкого // Диссертация доктора медицинских наук, Москва: 1995 г.

7. Татосян А.Г. Онкогены // Канцерогенез, под ред. Д.Г. Заридзе. - М.: Научный мир, 2000, С. 57-74.
8. Чижиков В.В. Соматические и наследственные молекулярно-генетические изменения, ассоциированные с развитием немелкоклеточного рака легкого // Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук, Москва, 2001.
9. Apolinario R.M., van der Valk P., de Jong J.S. et al. Prognostic value of the expression of p53, bcl-2, and bax oncoproteins, and neovascularization in patients with radically resected non-small-cell lung cancer. // J. Clin. Oncol. – 1997. – Vol. 15. – P. 2456-2466.
10. Cagini L., Monacelli M., Giustozzi G. et al. Biological prognostic factors for early stage completely resected non-small-cell lung cancer // J. Surg. Oncol. – 2000. – Vol. 74 (1). – P. 53-60.
11. Choma D., Daures J.P., Quantin X. et al. Aneuploidy and prognosis of non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of published data // Brit. J. Cancer. – 2001. – Vol. 85 (1). – P. 14-22.
12. Eerola A.K., Tormanen U., Rainio P. et al. Apoptosis in operated small cell lung carcinoma is inversely related to tumor necrosis and p53 immunoreactivity // J. Pathol. – 1997. – Vol. 181 (2). – P. 172-177.
13. Folkman J. Tumor angiogenesis / Cancer Medicine, J.F. Holland, R.C. Bast, D.L. Morton, E. Frei, DW. Kufe, RR. Weichselbaum, eds. // (Baltimore, M.D.: Williams and Wilkins). – 1997. – P. 181-204.
14. Kalomenidis I., Orphanidou D., Papamichalis G. et al. Combined expression of p53, Bcl-2, and p21WAF-1 proteins in lung cancer and premalignant lesions: association with clinical characteristics // Lung. – 2001 – Vol. 179 (5). – P. 265-78.
15. Khan O.A., Fitzgerald J.J., Field M.L. et al. Histological determinants of survival in completely resected T1-2N1M0 non-small-cell cancer of the lung // Ann. Thorac. Surg. – 2004. – Vol. 77(4). – P. 1173-1178.
16. Tanaka F., Takata T., Yamada T. et al. Apoptotic tumor-cell death in response to cell proliferation is influenced by p53 status in resected non-small-cell lung cancer // Lung Cancer. – 2002. – Vol. 36 (1). – P. 27-32.