

КОВАЛЕНКО Виталий Леонидович

**СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И
ПРОГНОЗА ЖЕЛЕЗИСТОГО РАКА ЛЕГКОГО**

14.00.14-онкология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Ростов-на-Дону, 2007

РАБОТА ВЫПОЛНЕНА В ГОСУДАРСТВЕННОМ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ УЧРЕЖДЕНИИ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПОСТДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ИНСТИТУТЕ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ХАБАРОВСКОГО КРАЯ

(ректор института - академик РАЕН, профессор, доктор медицинских наук
С.Ш. Сулейманов)

Научные консультанты: - лауреат Государственной премии Российской Федерации, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор **А.Х. Трахтенберг**

- Президент Российского общества иммуногистохимии, действительный член Европейской ассоциации патологоанатомов, доктор медицинских наук, профессор
Е.А. Коган

Официальные оппоненты: - доктор медицинских наук, профессор **Е.Д. Чирвина**
- доктор медицинских наук, профессор **В.А. Еремин**
- доктор медицинских наук, профессор **И.С. Дерижанова**

Ведущая организация: Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАНН

Защита состоится " _____ " _____ 2007 г. в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.083.01 при ФГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Росздрава» (344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Росздрава».

Автореферат разослан " _____ " _____ 2007 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, /
доктор медицинских наук, профессор /*

Г.А. Неродо

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В структуре онкологической заболеваемости мужчин России рак легкого занимает 1-е место, составляя 23,3%. В 2004 г. от рака легкого в РФ умерло 53769 человек, что составляет 18,7% от всех умерших от злокачественных новообразований. В структуре онкологической смертности мужчин рак легкого составляет 29,0%. В 2004 г. смертность мужского населения от рака легкого в стандартизованных показателях составила - 55,3 ‰ У женщин - 5,9 ‰ Рак легкого относится к новообразованиям с высоким уровнем летальности (Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2006).

Основным радикальным методом лечения больных раком легкого до настоящего времени остаётся хирургический, возможности которого определяются степенью распространенности опухоли и общим состоянием больного. Несмотря на накопленный опыт хирургического лечения, до сих пор продолжают дискутироваться вопросы об объеме оперативного вмешательства, целесообразности экономных, расширенных и комбинированных операций (Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И., 2000; Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., 2003; Лактионов К.К., 2005; Тюляндин С.А, Полоцкий Б.Е., 2006; Ferray D. et al., 2005; Patel V., Sbrager J.V., 2005). Кроме того, даже у радикально оперированных пациентов результаты лечения вряд ли можно считать удовлетворительными. Причина в том, что многие пациенты к моменту установления диагноза имеют микрометастазы в отдаленных органах, которые не выявляются с помощью ныне существующих методов диагностики.

Общепризнанно, что основными факторами прогноза, влияющими на продолжительность жизни больных, являются распространенность и гистологическая структура опухоли. Международная классификация по системе TNM, определяющая распространенность рака легкого, не лишена недостатков, т.к. в одну и ту же стадию возможно включение больных неоднородных по другим параметрам, характеризующим степень злокачественности опухоли. В практической онкологии после радикального хирургического лечения одних, одно-

родных по системе TNM и гистологической структуре опухоли, больных РЛ наблюдается выздоровление, а у других при тех же параметрах опухолевого процесса наступает прогрессирование (раковый плеврит, метастазирование во внутренние органы и др.) заболевания. Изучение онкогенетического статуса опухоли - гистологических и молекулярно-генетических особенностей (пролиферативной активности, апоптоза и других тканевых опухолевых маркеров) на основе иммуногистохимических методов (ИГХ) диагностики могут позволить установить у больного наличие субклинических метастазов, прогнозировать дальнейшее течение болезни и на основании этого решить вопрос о необходимости назначения дополнительной противоопухолевой терапии после хирургического лечения (Степанова Е.В., 2002; Моисеенко В.М., 2006; Bremnes R. M. et al., 2002; Sandler A.B. et al., 2005; Ando M. Et al., 2006). Кроме того, оценка некоторых биологических свойств опухоли с помощью ИГХ методов диагностики способна помочь клиницисту определить чувствительность опухоли к цитостатической терапии. Так, например, высокий уровень топоизомеразы II типа является показателем лекарственной чувствительности раковых клеток к антрациклиновым антибиотикам и эпиподофилотоксинам.

Следовательно, для улучшения результатов хирургического лечения больных раком легкого необходимо в гистологически однородной группе использовать методы ИГХ диагностики, которые могут позволить клиницисту: во-первых, дифференцировать больных с клинически «ранним» по системе TNM раком легкого, но неблагоприятным прогнозом из-за наличия субклинических метастазов; во-вторых, назначать системную противоопухолевую терапию с учетом лекарственной чувствительности раковых клеток.

Подавляющее большинство публикаций по проведению противоопухолевой терапии при раке легкого демонстрируют, что основными показаниями к проведению неoadьювантной химиотерапии является распространенный опухолевый процесс (IIIА и ШБ стадии). При этом эмпирическое использование современных химиопрепаратов (винорельбина, таксанов, гемцитабина и др.) позволяет повысить резектабельность и улучшить показатели выживаемости

больных. Проблема адьювантной химиотерапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с железистой дифференцировкой до настоящего времени составляет предмет клинических научных исследований.

С учетом изложенного оценка эффективности хирургического и комбинированного лечения больных с гистологически однородной опухолью - железистым раком легкого, уточнение показаний к оперативным вмешательствам различного объема, исследование новых факторов прогноза в зависимости от онкогенетического статуса опухоли позволят поднять решение этой проблемы на более высокий уровень.

Цель исследования

Основной целью исследования является улучшение результатов лечения больных железистым раком легкого за счет совершенствования хирургического и комбинированного методов с учетом современных клинко-морфологических и молекулярно-генетических факторов прогноза.

Задачи исследования

1. Уточнить закономерности регионарного и отдаленного метастазирования железистого рака легкого.
2. Исследовать экспрессию иммуногистохимических маркеров пролиферации (Ki67, топоизомераза Па), апоптоза (p53, CAS) и межклеточной адгезии (E-кадгерин) при железистом раке легкого.
3. Оценить степень злокачественности железистого рака легкого на основе анализа клинко-морфогенетического статуса опухоли.
4. Установить зависимость отдаленных результатов хирургического лечения больных железистым раком легкого от общепринятых факторов прогноза, а также экспрессии иммуногистохимического маркера пролиферации Ki67.
5. Определить показания к комбинированному лечению больных железистым раком легкого с учетом морфогенетического статуса опухоли.

Научная новизна

На репрезентативном клиническом и морфологическом материале дана сравнительная оценка эффективности различных методов лечения больных железистым раком легкого в зависимости от основных факторов прогноза. Впервые изучены клинико-морфологические и молекулярно-генетические показатели, позволяющие определить степень злокачественности опухоли и прогнозировать клиническое течение заболевания после хирургического и комбинированного лечения. Уточнены и предложены показания и противопоказания к выполнению органосохраняющих и расширенных оперативных вмешательств, применению методов комбинированного лечения больных железистым раком легкого.

Практическая значимость

Современные возможности хирургического и комбинированного лечения больных железистым раком легкого, выявленные закономерности регионарного метастазирования, определение степени злокачественности железистого рака легкого с помощью комплексного иммуногистохимического анализа, позволяют разработать дополнительные прогностические критерии и дают возможность повысить радикальность лечения и улучшить отдаленные результаты.

Положение, выносимое на защиту

Планирование адьювантного лечения больных железистым раком легкого должно строиться исходя из степени злокачественности опухоли, определяемой комплексным клинико-морфологическим и иммуногистохимическим анализом. При всех стадиях железистого рака легкого показана расширенная медиастинальная лимфодиссекция, позволяющая определить внутригрудную распространенность опухоли и повысить радикализм операции.

Апробация работы

Работа выполнена в рамках отраслевой научно-исследовательской программы «Разработка высокотехнологичных методик профилактики, диагностики и лечения, повышающих эффективность медико-социальной реабилитации и

качества жизни онкологических больных» и договора № 232 от «18» апреля 2002 г. между Институтом повышения квалификации специалистов здравоохранения Хабаровского края и Московским научно-исследовательским онкологическим институтом им. П.А. Герцена. Основные положения диссертации представлены на VIII Международном российско-японском медицинском симпозиуме, Благовещенск, 2000; VII Азиатско-океанском конгрессе по геронтологии, Токио, 2003; 14 -ом Европейском конгрессе по болезням органов дыхания, Глазго, 2004; VII, VIII, IX и X Российском онкологическом конгрессе, Москва, 2003-2006; II съезде Российского общества патологоанатомов, Москва, 2006.

Работа апробирована и рекомендована к защите 07 июня 2006 г. на совместном научном заседании кафедр Института повышения квалификации специалистов здравоохранения онкологии, хирургических болезней, детской хирургии и эндоскопии, лучевой и функциональной диагностики; сотрудников ГУЗ «Краевой клинический центр онкологии» г. Хабаровска.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 31 научная работа, в том числе 9 статей, из них 5 - в отечественной центральной печати и 4 - в зарубежной.

Структура и объем работы

Диссертационная работа изложена на 261 странице машинописного текста и включает: введение, характеристику материала и методов исследования, 4 главы результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа иллюстрирована 60 таблицами и 119 рисунками. Библиография включает 433 источника (240 на русском и 193 на иностранном языке) по теме диссертации.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материала и методов исследования

В ходе настоящего исследования проведен анализ клинических наблюдений железистого рака легкого (ЖРЛ) среди 1109 больных: мужчин - 821 и жен-

щин - 288 (соотношение 2,8:1,0). Из них 633 получали лечение в МНИОИ им. П.А. Герцена (1970-1996) и 476 - в Хабаровском краевом онкологическом диспансере (1975-2004). Оперированы 996 пациентов, из них у 925 (92,8%) выполнены различные по характеру резекции легкого (75%) и пневмонэктомии (17,9%). Операция носила радикальный характер - у 822 (82,6%), паллиативный - у 103 (10,3%) и у 71 (7,1%) пациента выполнена пробная торакотомия. Резектабельность составила 92,8%.

Большинству больных (67,2%) произведены типичные операции, а у каждого пятого (21,6%) - расширенные, комбинированные и расширенно-комбинированные оперативные вмешательства. Паллиативные операции различного объема выполнены у 103 больных. Комбинированное лечение (операция+лучевая терапия) проведено 208 пациентам (до операции - 37, после операции - 171), из них радикальное - у 158 (75,9%) пациентов и у 50 - паллиативное. Различные хирургические методы диагностики (торакоскопия, парастернальная медиастинотомия и пр.) выполнены у 30 больных, у всех диагноз подтвержден гистологически.

Средний возраст больных ЖРЛ составил 55,8 лет, при этом самому молодому пациенту было 27 лет и самому пожилому - 78. Более половины больных было в возрасте 46-59 лет (54,5%), доля лиц в возрасте до 46 лет составила 11,7%, каждый третий больной был в возрасте 60 лет и старше (33,7%). Преимущественной клинико-анатомической формой ЖРЛ, как среди мужчин, так и среди женщин был периферический рак, который диагностирован у 86,4%, значительно реже - центральный рак - 12,1% и атипичная форма в виде милиарного канцероматоза с поражением одного (трое больных) либо обоих легких (13) - 1,4%.

В работе использована гистологическая классификация, предложенная Н.А.Краевским, А.С. Ягубовым (1969) и И.Г. Ольховской (1982), в которой железистый рак легкого разделен на высоко- (ВАК или АК1), умеренно- (УАК или АКП), малодифференцированную аденокарциному (МАК или АКП) и бронхоальвеолярный рак (БАР). В соответствии с этой классификацией больные

ЖРЛ распределены следующим образом: высокодифференцированные формы рака наблюдались у 36,5%, умеренно- и малодифференцированные - у 47,3%, степень дифференцировки опухоли установить не удалось у 16,1% больных. Гистологическая структура опухоли не имела связи с возрастом. Так, в возрасте 60 лет и старше высокодифференцированные формы ЖРЛ наблюдались у 37,9%, а среди лиц в возрасте до 60 лет - у 35,7%; умеренно- и малодифференцированные - у 42,5% и 49,6% соответственно ($p > 0,05$).

Оценка распространенности опухолевого процесса осуществлялась в соответствии с Международной классификацией рака легкого по системе TNM (6-ая редакция пересмотра 2002 г.) на основании комплекса данных клинкорентгено-бронхологического обследования, операционных находок и морфологического исследования.

Нами установлено, что чем больше символ Т, тем чаще поражаются метастазами внутригрудные лимфатические узлы: при T1M0, T2M0, T3M0, T4M0 метастазы во внутригрудных лимфатических узлах были диагностированы у 22,5%, 47,2%, 64,4% и 76,7% соответственно ($p < 0,05$). При начальных стадиях ЖРЛ преобладали высокодифференцированные опухоли, в то время как при более распространенных стадиях - малодифференцированные (табл. 1).

Поражение правого легкого наблюдалось у 608 (54,8%), левого - у 488 (44,0%). Опухоль чаще располагалась в верхних долях - у 680 (61,3%), реже в нижних - у 340 (30,6%) ($p < 0,05$), у 70 (6,3%) больных была поражена средняя доля, у 6 (0,5%) - опухоль располагалась в нескольких долях одного легкого и у 13 (1,2%) - двух легких.

Таблица 1

Распределение больных по стадиям в зависимости от гистологического

подварианта железистого рака легкого

Стадия	TNM	Число больных	Гистологическая структура				
			БАР	АК1	АКП	АКП	АК
IA	T1N0M0	258 23,3%	82 40,6%	59 29,1%	68 20,0%	16 8,7%	33 18,3%

Ста- дия	TNM	Число боль- ных	Гистологическая структура				
			БАР	AKI	AKII	AKPI	AK
IB	T2N0M0	254 22,9%	39 19,3%	51 25,1%	96 28,2%	42 22,8%	26 14,4%
2A	T1N1M0	36 3,2%	5 2,5%	9 4,4%	13 3,8%	6 3,3%	3 1,6%
2B	T2N1M0	104 9,4%	15 7,4%	19 9,4%	41 12,1%	15 8,2%	14 7,7%
	T3N0M0	31 2,8%	6 2,9%	2 0,9%	11 3,2%	8 4,3%	4 2,2%
	T2N1M0 + T3N0M0	135 12,2%	21 10,4%	21 10,3%	52 15,3%	23 12,5%	18 10,0%
3A	T1-2N2M0	149 13,4%	16 7,9%	26 12,8%	57 16,8%	28 15,2%	22 12,2%
	T3N1-2M0	51 4,6%	3 1,5%	4 1,9%	8 2,4%	22 11,9%	14 7,7%
	T1-2N2M0 + T3N1-2M0	200 18,0%	19 9,4%	30 14,7%	65 19,1%	50 27,2%	36 20,0%
3B	T1-3N3M0	18 1,6%	0	3 1,5%	7 2,1%	4 2,2%	4 2,2%
	T4N1-3M0	63 5,7%	10 4,9%	7 3,5%	13 3,8%	14 7,6%	19 10,5%
	T1-3N3M0 + T4N1-3M0	81 7,3%	10 4,9%	10 4,9%	20 5,9%	18 9,8%	23 12,7%
4	T1-4N1- 3M1	145 13,1%	26 12,9%	23 11,3	26 7,6%	29 15,7%	41 22,7%
ИТОГО		1109 100%	202 100%	203 100%	340 100%	184 100%	180 100%

В процессе исследования был применен комплекс методов, включающих клинические, лабораторные, рентгено-бронхологические, гистологические и иммуногистохимические. Иммуногистохимические исследования (ИГХ) проводили проспективно на серийных криостатных срезах опухолей с помощью криостатного микротомы фирмы «Leica», модель CM 1900 (Германия).

ИГХ окрашивание выполняли с помощью моноклональных антител и вторичной системы детекции фирмы «Novocastra, UK». Для анализа использовали

срезы толщиной 8 мкм с презентабельной гистологической картиной. Ставили позитивные и негативные контроли. В качестве хромогена применялся диаминобензидин (DAB), а в качестве фонового красителя - гематоксилин Карачи. Оценку результатов окрашивания проводили с применением светового микроскопа «МикМед-2» (Россия) при увеличении $\times 10$, $\times 40$. Для всех маркеров оценивали локализацию окрашивания в клетке (ядро, цитоплазма, мембрана). При этом количество положительных клеток подсчитывали в зонах, содержащих их максимальное количество.

В ИГХ исследованиях применяли следующие критерии:

- уровень экспрессии Ki67, топоизомеразы Па, онкогена p53 и CAS подсчитывали путем определения соотношения окрашенных DABOM ядер к неокрашенным в 10 полях зрения при увеличении $\times 40$ и выражали в процентах. При этом подсчитывали количество позитивно окрашенных клеток, приходящееся на 800-1000 опухолевых клеток.
- оценку экспрессии E-кадгерина осуществляли в баллах (от 1 до 6) путем определения процента окрашенных DABOM мембран и/или цитоплазмы опухолевых клеток. Опухоли с окрашиванием менее 5% клеток оценивали в 1 балл, окрашивание более 5% - в 2 балла, окрашивание менее 50% - в 4 балла и окрашивание более 50% клеток - в 6 баллов.

Статистический анализ проводили на персональном компьютере с использованием программы "Statistica Microsoft Windows" версия 6.0, StatSoft Inc. (США). Для проверки достоверности различий значений признаков в группах использовали тесты «хи-квадрат», z-критерий и точный критерий Фишера. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$ (95% точности). Расчет выживаемости проводили методом Каплана-Мейера. Сравнение двух кривых выживаемости проводили с помощью логранкового критерия. Для оценки независимости признаков использовали модель пропорционального регрессионного анализа Кокса.

Результаты исследований

Особенности регионарного и отдаленного метастазирования железистого рака легкого

Регионарное метастазирование (МТС) отражает прогрессию опухолевого процесса по лимфатической системе и является важнейшим прогностическим фактором при раке легкого. В литературе продолжают обсуждаться вопросы взаимосвязи регионарного и отдаленного метастазирования с возрастом и полом больных раком легкого, с клинико-анатомической формой и гистологической структурой опухоли, а также степенью ее дифференцировки (подвариантом). Представленный клинический материал у однородной группы больных позволяет оценить закономерности регионарного и отдаленного метастазирования при ЖРЛ.

Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов наблюдалось у 492 (44,4%) больных, одинаково часто у женщин (45,5%) и мужчин (44,0%). Метастазы в отдаленных органах в 2 раза чаще наблюдались среди женщин - у $21,5 \pm 2,4\%$, чем мужчин - $10,1 \pm 1,1\%$ ($p < 0,05$).

Клинически важно знать частоту метастазирования во внутригрудные лимфатические узлы у лиц в возрасте до 60 лет и 60 лет и старше при одинаковых размерах опухоли. Частота метастазирования в обеих возрастных группах повышается с увеличением символа Т. Так, у больных в возрасте до 60 лет при Т1-2 регионарные метастазы обнаружены достоверно чаще (40,1%), чем в возрастной группе старше 60 лет (31,4%) ($p < 0,05$).

При расширенных операциях (лоб- или пневмонэктомии) также статистически достоверно ($p < 0,05$) установлено более частое метастазирование во внутригрудные лимфатические узлы у лиц до 60 лет по сравнению с более старшей возрастной группой.

На частоту метастатического поражения регионарных лимфатических узлов влияние оказывает гистологический подвариант ЖРЛ (рис. 1): чем ниже степень дифференцировки опухоли, тем чаще выявляются регионарные метастазы ($p < 0,05$).

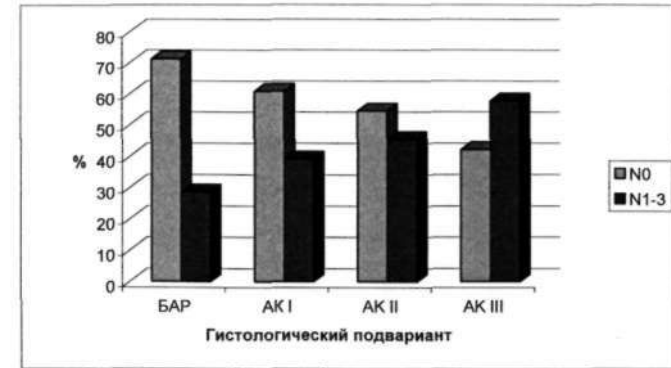


Рис. 1. Частота регионарного метастазирования при различных гистологических подвариантах железистого рака легкого.

Анализ частоты метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при различных гистологических подвариантах в зависимости от Т показывал: при Т1 метастазирование в лимфатические узлы имеет тенденцию к повышению от БАР (20,2%) к АКIII (38,9%) (рис. 2); при Т2 МТС поражение регионарных узлов диагностируют у 41,1-50,6% (рис. 3), а при Т3-4 - у 50,0-63,6% больных и не имеет связи с гистологическим подвариантом.

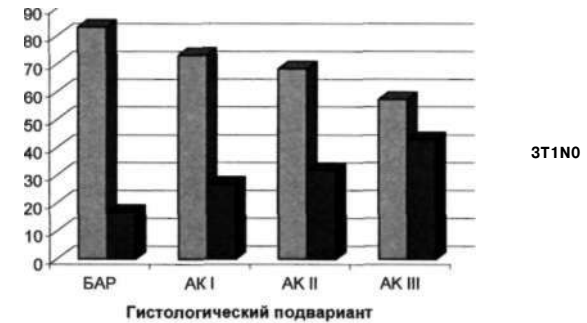


Рис. 2. Частота регионарного метастазирования при различных гистологических подвариантах железистого рака легкого Т1.

Таким образом, на частоту регионарного метастазирования железистого рака легкого гистологический подвариант опухоли оказывает влияние при Т1 и Т2; при большем распространении первичной опухоли частота регионарного

метастазирования не зависит от подварианта опухоли.

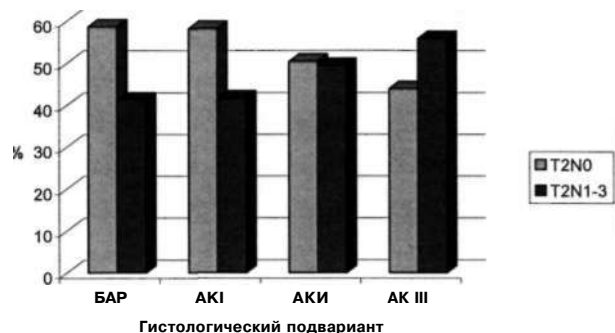


Рис. 3. Частота регионарного метастазирования при различных гистологических подвариантах железистого рака легкого T2.

Отдаленное метастазирование железистого рака легкого

На этапе первичной диагностики у 145 (13,1%) больных диагностированы отдаленные метастазы (M1), среди мужчин - 10,1% (83 из 821), среди женщин в 2 раза больше - 21,5% (62 из 288) ($p < 0,0001$). Частота поражения метастазами отдаленных органов не имела связи с возрастом.

Несмотря на то, что в группе больных с отдаленными метастазами (MTC) общее распределение больных по символу T было таким же, как и у больных без отдаленных MTC, удельный вес первичных опухолей размером T3-4 в группе M1 был в 2 раза выше (31,8% против 15,5%, $p < 0,0001$).

Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов статистически достоверно чаще наблюдалось при M1, по сравнению с M0 (63,5% и 41,5% соответственно). Среди первичных больных с IV стадией отдаленные MTC в органах грудной полости локализовались у 75,2%, MTC в отдаленных органах вне грудной полости - у 11,7% и у 13,1% больных наблюдалось одновременное поражение органов грудной полости и отдаленных органов. Внутригрудные отдаленные MTC наиболее часто в виде милиарных диссеминатов поражали висцеральную и париетальную плевру - 46,9% (из них у 23,5% опухолевая диссеминация сопровождалась раковым плевритом), реже - легочную па-

ренхиму (37,2%). Метастазы в отдаленных органах вне грудной полости чаще всего располагались в головном мозгу, печени, ребрах, позвонках, мягких тканях туловища.

Таким образом, при первично распространенном ЖРЛ IV стадии чаще наблюдается внутригрудная диссеминация опухоли в легочной паренхиме и на плевре, реже - метастазы обнаруживают в отдаленных органах (головной мозг, печень и др.).

Оценка степени злокачественности железистого рака легкого на основе клинико-морфологического и иммуногистохимического исследования онкомаркеров

Клиническая практика показывает, что при одной и той же стадии заболевания, гистологической структуре опухоли, включая степень ее дифференцировки, несмотря на радикальное хирургическое лечение больных РЛ, одни пациенты выздоравливают, а у других наблюдается быстрое прогрессирование заболевания. Следовательно, клиницисту, наряду с вышеуказанными факторами прогноза, необходимы дополнительные критерии оценки степени злокачественности (СЗ) опухоли. К таким факторам в настоящее время относят морфологические особенности, включающие опухолевые маркеры, которые определяют уровень пролиферативной активности (ПА), клеточной гибели (апоптоза), межклеточные связи и другие свойства опухоли. Однако до настоящего времени морфологические критерии степени злокачественности РЛ, в отличие от, например, рака молочной железы (метод Блюмм-Ричардсона), в онкологии не разработаны.

Для установления дополнительных критериев СЗ ЖРЛ, нами совместно с сотрудниками кафедры патологической анатомии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, у 97 больных исследованы следующие онкомаркеры - KJ67, топоизомераза Ha, ген-су прессор рака p53, C AS, онкоген межклеточной адгезии - E-кадгерин.

Маркеры пролиферации

Онкоген KJ67. Продукт реакции обнаруживали в ядрах опухолевых клеток и его экспрессия колебалась от 1,6% до 81,7%, при 95% доверительном

интервале (ДИ) - 27,2-32,3%.

Статистический анализ показал, что между экспрессией Ki67 и такими клиническими параметрами, как возраст и пол, корреляция отсутствует. В то же время уровень экспрессии Ki67 имеет корреляционную связь с размером опухоли ($p < 0,05$): чем больше размер опухоли, тем выше в ней уровень клеточного деления.

Между уровнем экспрессии Ki67 и метастатическим поражением внутригрудных лимфатических узлов выявлена положительная корреляционная связь ($p < 0,05$). При этом у больных с метастазами во внутригрудных лимфатических узлах средний уровень Ki67 составил $33,9 \pm 1,9\%$, а у больных без регионарных метастазов - $27,9 \pm 1,6\%$. По мере снижения уровня дифференцировки ЖРЛ наблюдается повышение ПА опухолевых клеток. Так, при БАР средний уровень экспрессии Ki67 составил $17,2 \pm 3,2\%$, а при АК III - $42,1 \pm 2,4\%$ ($p < 0,05$).

Таким образом, уровень экспрессии Ki67 отражает СЗ ЖРЛ, коррелируя с размером опухоли, метастазами во внутригрудных лимфатических узлах и гистологическим подвариантом опухоли.

Онкоген топоизомераза Па, также как и Ki67, располагался в ядре опухолевой клетки. Биологическая роль топоизомеразы Па до конца не изучена, она, с одной стороны, обеспечивает пространственную ориентацию ДНК и готовность клетки к апоптозу, с другой - отвечает за чувствительность к противоопухолевым препаратам (эпиподфиллотоксинам и антрациклинам), которые являются ингибиторами топоизомеразы На.

При анализе экспрессии топоизомеразы Па достоверных корреляций ее экспрессии с возрастом, полом больных, а также размером опухоли и поражением лимфатических узлов не найдено. При этом установлена статистическая связь средней силы между уровнем экспрессии топоизомеразы Па и индексом ПА Ki67 ($p < 0,05$; рис. 4).

Уровень экспрессии топоизомеразы На, также как и Ki67, зависел от гистологического подварианта железистого рака легкого: при БАР он составил $16,6 \pm 3,1\%$, АК I - $21,1 \pm 1,9\%$, АК II - $28,0 \pm 2,1\%$ и АК III - $30,9 \pm 3,2\%$ ($p < 0,05$ для

БАР и АК I, БАР и АК II; АК I и АК II). Таким образом, экспрессия топоизомеразы Па коррелирует с индексом ПА Ki67 и гистологическим подвариантом опухоли, поэтому может рассматриваться как критерий степени злокачественности железистого рака легкого.

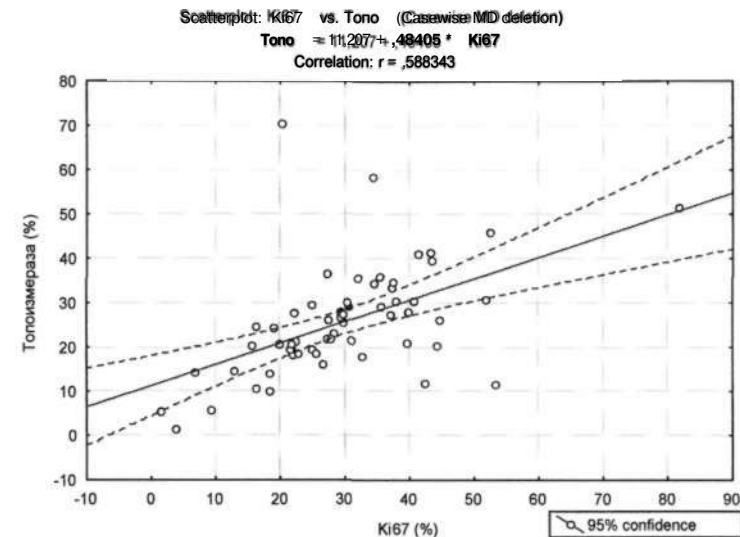


Рис. 4. Корреляция между уровнями экспрессии топоизомеразы Па и Ki67.

Общеизвестно, что выживаемость больных РЛ существенно ухудшается при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах. Учитывая это обстоятельство, проведен дополнительный корреляционный анализ ИГХ маркеров, включая и топоизомеразу Па, относительно уровня экспрессии Ki67, у больных с и без МТС в лимфатических узлах. Выше нами было установлено, что средний уровень экспрессии Ki67, составляющий менее 28%, чаще наблюдается у больных без МТС во внутригрудных лимфатических узлах. Исходя из выявленной корреляции между Ki67 и экспрессией топоизомеразы На, изучен вопрос о возможных различиях уровней топоизомеразы Па в двух сравнительных группах - с Ki67 до 28% и с индексом Ki67 28% и выше. При наличии таких различий клиницист по уровню экспрессии топоизомеразы На может получить дополнительную информацию о СЗ опухоли. Проведенный сравнительный

анализ выявил значимые различия в этих группах, при этом у больных с уровнем Ki67 до 28% средний уровень топоизомеразы Па (Торо I) составил $20,3 \pm 2,3\%$, а в группе больных с Ki67 более 28% экспрессия топоизомеразы Па (Торо II) составила $29,9 \pm 1,6\%$ ($p < 0,05$).

Таким образом, уровень экспрессии топоизомеразы Па свыше 20% является одним из параметров высокой СЗ ЖРЛ. Больные с уровнем ПА Ki67 более 28% и экспрессией топоизомеразы Па свыше 20% имеют потенциально высокоагрессивные опухоли.

ИГХ белкового гена супрессора p53. Ген p53 получил название «страж генома» благодаря своей центральной роли в поддержании стабильности генома многоклеточного организма и предотвращения удвоения поврежденной ДНК. Этот ген блокирует процесс деления клетки через апоптоз в случае повреждения ее ДНК. Считается, что «мутантный» p53 (в отличие от гена-супрессора p53 «дикого» типа) не способен распознать дефектный генетический материал в инициированной клетке и запустить программу апоптоза. Таким образом, генетические изменения в клетках опухоли приводят к потере контроля за пролиферацией. «Дикий» ген-супрессор p53 является короткоживущим (распадается в течение нескольких минут), а «мутантный» p53, синтезирующий белок p53, является стабильным и может быть определен в опухоли при ИГХ исследовании.

Экспрессия белка p53 при ЖРЛ наблюдалась у 69,7% больных, в остальных случаях реакция на онкоген p53 была негативной (обе группы больных анализированы отдельно).

P53 позитивные опухоли. При статистическом анализе уровня экспрессии гена-супрессора p53 достоверных корреляций с возрастом, полом, размером опухоли и состоянием внутригрудных лимфатических узлов не найдено. Однако установлена статистически значимая связь средней силы между уровнем экспрессии p53 и индексом экспрессии Ki67 ($p < 0,05$; рис. 5), т.е. чем выше пролиферативная активность опухоли, тем больше экспрессия p53.

В зависимости от гистологической структуры и степени дифференцировки ЖРЛ также наблюдается повышение экспрессии p53 в ряду от БАР к АКШ ($P < 0,05$).

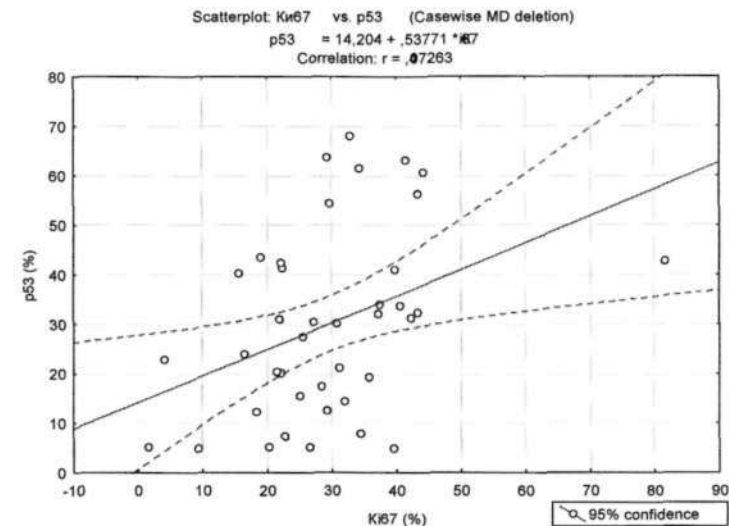


Рис. 5. Корреляция между индексом Ki67 и экспрессией гена-супрессора p53.

Для оценки СЗ ЖРЛ также, как при анализе топоизомеразы Па, больные с экспрессией p53 были разделены на две группы: одну (p53 I) - составили пациенты с индексом Ki67 до 28% и другую (p53 II) - с индексом Ki67 более 28%. Проведенный статистический анализ, выявил значимые различия в этих группах: в первой - средний уровень p53 составил 23,3%, во второй - 37,1% ($1X0,05$).

Следовательно, экспрессия p53 так же, как и топоизомеразы Па, коррелирует с индексом ПА Ki67, при этом она не связана с возрастом, полом, размерами опухоли и метастазами во внутригрудных лимфатических узлах. Больные ЖРЛ с уровнем экспрессии p53 свыше 23% имеют потенциально высокоагрессивные опухоли.

P53 негативные опухоли. У больных с p53 негативным по сравнению с p53 позитивным статусом опухоли имели большие размеры ($43,5 \pm 3,4$ против $39,4 \pm 2,9$ мм соответственно), кроме того, в группе p53 негативных опухолей более часто наблюдалось поражение внутригрудных лимфатических узлов (50% против 32,6% при p53 позитивных опухолях), однако эти различия статисти-

стически недостоверны. В то же время у больных с p53 позитивными опухолями преобладал ЖРЛ умеренной и низкой дифференцировки (73,9%), а при p53 негативных опухолях статистически достоверно чаще (z-критерий, $p < 0,05$) встречались БАР и АК I (55,0%). Статистический анализ показывает, что между больными с p53 позитивными и p53 негативными опухолями различия по возрасту, экспрессии маркеров K167 и топоизомеразы Па отсутствуют.

Возникает закономерный вопрос каковы критерии злокачественности p53 негативных опухолей, если экспрессия маркеров K167 и топоизомеразы Па в них такая же, как и при p53 позитивных ЖРЛ? Для ответа на этот вопрос нами проведен анализ экспрессии K167 и топоизомеразы Па среди больных, у которых отсутствовали МТС в лимфатических узлах. При этом у больных с p53 позитивным статусом экспрессия K167 составила $30,6 \pm 2,7\%$, а у больных с p53 негативными опухолями - $24,5 \pm 3,0\%$ (точный критерий Фишера, $p < 0,05$), т.е. уровень K167 является значимым параметром среди p53-негативных ЖРЛ. Экспрессия топоизомеразы Па в обеих группах больных была одинаковой, составляя $23,9 \pm 2,3\%$ (p53-позитивные) и $24,3 \pm 2,5\%$ (p53-негативные опухоли). Следовательно, в p53 негативных опухолях наряду с другими важным критерием СЗ является уровень экспрессии K167.

Таким образом, ген-супрессор p53, так же, как и маркеры пролиферации, определяет СЗ ЖРЛ, т.к. его экспрессия коррелирует с индексом ПА K167, гистологической структурой и степенью дифференцировки ЖРЛ.

ИГХмаркер апоптоза CAS (Cellular Apoptosis Susceptibility)

Протеин CAS ассоциирован с микротрубочками и митотическим веретеном в нормальных тканях. Его экспрессия определялась в основном в ядре и реже в цитоплазме опухолевых клеток и свидетельствовала об их готовности к апоптозу.

При анализе уровня экспрессии CAS достоверных корреляций его с возрастом, полом, размером опухоли и поражением лимфатических узлов не найдено. Так, у больных с метастатическим поражением внутригрудных лимфатических узлов средний уровень CAS составил $10,1 \pm 3,4\%$, а при отсутствии ре-

гионарных метастазов - $11,4 \pm 2,6\%$. Между гистологическим подвариантом и экспрессией CAS установлена корреляционная связь средней силы ($p < 0,05$), т.е. чем ниже степень дифференцировки ЖРЛ тем ниже экспрессия этого маркера. В то же время в ряду от БАР к АК III наряду со снижением готовности раковых клеток к апоптозу наблюдается статистически значимый рост уровней экспрессии K167, топоизомеразы Па и онкогена p53 (рис. 6).

Следовательно, в опухолях низкой СЗ наблюдается динамическое равновесие между процессами клеточного деления и апоптоза, а нарастание СЗ ЖРЛ проявляется увеличивающимся разрывом между высоким уровнем пролиферации и низким уровнем готовности раковых клеток к апоптозу.

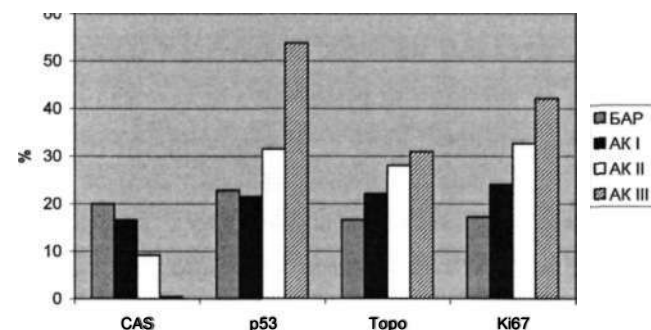


Рис. 6. Экспрессия CAS, p53, топоизомеразы и K167 при различных гистологических подвариантах железистого рака легкого.

Таким образом, нарастание СЗ ЖРЛ, сопровождается генетической нестабильностью (рост экспрессии «мутантного» p53) и характеризуется не только увеличением пролиферативной активности опухоли, но и угнетением гибели раковых клеток через апоптоз.

Для количественной оценки СЗ ЖРЛ по маркеру CAS нами проведен анализ, аналогичный с предыдущими онкомаркерами: больные с экспрессией CAS были разделены на две группы: одну группу (CAS I) составили пациенты с индексом K167 до 28% и другую (CAS II) - с индексом K167 более 28%. Статистический анализ выявил значимые различия в этих группах ($p < 0,05$): в первой (CAS I) - средний уровень CAS составил 13,8%, а во второй (CAS II) - 8,7%.

Кроме того, опухоли высокой СЗ (CAS II) по сравнению с опухолями низкой СЗ (CAS I) характеризуются увеличивающимся разрывом между уровнем пролиферативной активности и готовности раковых клеток к апоптозу.

Таким образом, уровни экспрессии CAS коррелирует с гистологической структурой и степенью дифференцировки ЖРЛ, уровнем пролиферативной активности и в опухолях высокой СЗ показатель CAS составляет менее 10%. Нарастание СЗ ЖРЛ сопровождается снижением готовности раковых клеток к апоптозу на фоне высокой ПА опухоли. Экспрессия протеина CAS не зависит от возраста, пола пациента, размеров опухоли и метастазов во внутригрудных лимфатических узлах.

Маркер межклеточной адгезии E-КАДГЕРИН

Е-кадгерин, адгезивная молекула, осуществляет сцепление опухолевых клеток, находится на поверхности мембран и в межклеточных пространствах. Опухолевые клетки, лишённые этого антигена, нежизнеспособны, а опухоли, имеющие низкую экспрессию Е-кадгерина, обладают высокой СЗ. Средние показатели экспрессии Е-кадгерина следующие: в БАР - $5,1 \pm 0,6$; АК I - $2,5 \pm 0,5$; АК II - $3,1 \pm 0,2$ и АК III - $2,0 \pm 0,4$ балла. При этом БАР по экспрессии Е-кадгерина существенно отличается от других подвариантов аденокарцином ($p < 0,05$).

Анализ экспрессии Е-кадгерина выявил отрицательную связь средней силы между уровнем этого антигена и метастазами во внутригрудных лимфатических узлах ($p < 0,05$), т.е. чем выше экспрессия Е-кадгерина, тем реже поражаются метастазами регионарные лимфатические узлы.

Таким образом, между экспрессией Е-кадгерина и такими параметрами злокачественности, как метастатическое поражение внутригрудных лимфатических узлов и гистологический подвариант ЖРЛ, установлена отрицательная корреляция, т.е. высокая экспрессия Е-кадгерина косвенно является благоприятным прогностическим признаком.

Для оценки СЗ ЖРЛ по маркеру Е-кадгерин (E-cad) проведен дополнительный анализ с разделением больных на две группы: одну (E-cad I) - соста-

вили пациенты с индексом Ю67 до 28%, другую (E-cad II) - с индексом Кi67 более 28%. Проведенный статистический анализ не выявил существенных различий в этих группах ($p=0,8$), в первой группе средний уровень Е-кадгерина составил $3,3 \pm 0,4$, а во второй - $3,1 \pm 0,3$ балла. Следовательно, показатель ПА Кi67 в 28% не является критерием для оценки СЗ ЖРЛ по маркеру Е-кадгерин. Уровень экспрессии Е-кадгерина должен применяться для определения СЗ ЖРЛ в комплексном анализе совместно с другими клинико-морфологическими и ИГХ параметрами.

Проведенный анализ СЗ ЖРЛ на основе клинико-морфологического и иммуногистохимического исследования онкомаркеров показал, что основным показателем СЗ является уровень экспрессии Кi67, с которым связаны такие параметры злокачественности как размер опухоли, метастатическое поражение внутригрудных лимфатических узлов, гистологическая структура и степень её дифференцировки. Наряду с вышеуказанными клинико-морфологическими признаками, экспрессия Кi67 тесно взаимодействует с онкомаркерами, отвечающими за процессы клеточного деления и клеточной гибели (апоптоз).

Установлено, что Кi67 имеет сильную корреляцию с топоизомеразой На, осуществляющей в делящихся клетках пространственную ориентацию ДНК; «мутантным» геном-супрессором p53, который утрачивает способность распознавать генетические поломки в опухолеотрансформированной клетке. При этом экспрессия p53 наблюдалась у 69,7% больных, в основном при высокоагрессивных опухолях. Кроме того, индекс ПА Кi67 имеет обратную корреляционную связь с онкомаркером апоптоза CAS и маркером межклеточной адгезии Е-кадгерин.

Нами установлено, что в опухолях низкой СЗ наблюдается динамическое равновесие между процессами клеточного деления и апоптоза, а нарастание СЗ ЖРЛ проявляется увеличивающимся разрывом между высоким уровнем пролиферации и низким уровнем готовности раковых клеток к апоптозу. Между экспрессией Е-кадгерина и такими параметрами злокачественности как метастатическое поражение внутригрудных лимфатических узлов и гистологиче-

ский вариант установлена отрицательная корреляция, т.е. низкая экспрессия Е-кадгерина указывает на высокую СЗ ЖРЛ.

Таким образом, на основании комплексного анализа установлены следующие признаки и параметры высокой СЗ ЖРЛ: индекс пролиферативной активности Ki67 – 28% и выше; экспрессия топоизомеразы II α - более 20%; содержание гена-супрессора p53 - >23%; уровень маркера CAS - менее 10% и низкая экспрессия Е-кадгерина.

На рисунке 7 подведены итоговые данные комплексной оценки СЗ ЖРЛ с формированием двух групп – низкой и высокой степени злокачественности. Больных с опухолями высокой СЗ даже при I стадии заболевания следует рассматривать как больных с первично диссеминированным раком и назначать им после операции дополнительное лекарственное противоопухолевое лечение.

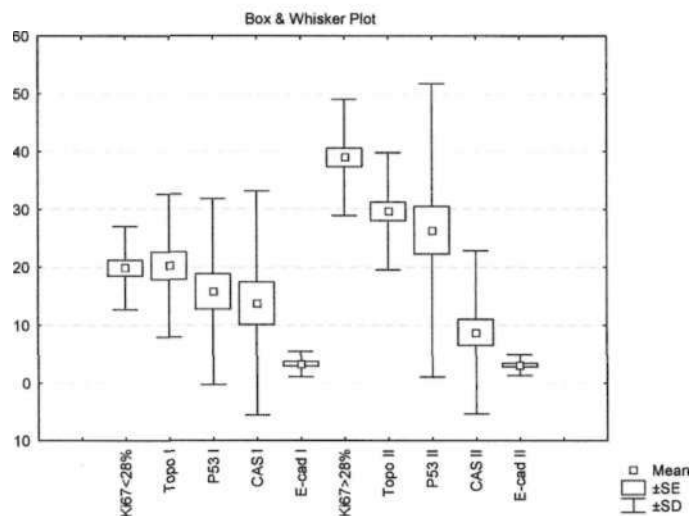


Рис. 7. Экспрессия онкомаркеров у больных железистым раком легкого низкой (I) и высокой (II) степени злокачественности.

Результаты хирургического, комбинированного, паллиативного и симптоматического лечения больных железистым раком легкого

Основным критерием эффективности лечения больных раком легкого является продолжительность жизни после проведенного лечения.

Продолжительность жизни больных железистым раком легкого после хирургического лечения напрямую зависела от стадии заболевания (табл. 2): более 5 лет пережили при 1А стадии 60,1±3,7%, 1В - 43,8±3,9%, 2А - 18,2±9,1%, 2В - 10,3±4,0 % и 3А - 5,6±3,1 % больных ($p < 0,05$).

Таблица 2

Выживаемость больных железистым раком легкого после хирургического лечения в зависимости от стадии заболевания

Стадия	Система TNM	Пережили более		
		1 года	3 лет	5 лет
		%±m	%±m	%±m
1А	T1N0M0	96,4±1,3	71,9±3,2	60,1±3,7
1В	T2N0M0	87,8±2,3	59,5±3,6	43,8±3,9
2А	T1N1M0	93,3±6,7	66,7±14,2	18,2±9,1
2В	T2N1M0	35,8±6,6	20,8±5,8	13,3±5,1
	T3N0M0	57,1±13,7	0 из 14	0 из 13
	T2N1M0 + T3N0M0	40,3±5,9	16,1±4,6	10,3±4,0
3А	T1-2N2M0	56,5±7,3	20,9±6,2	7,3±4,1
	T3N1-2M0	23,1±12,1	0 из 13	0 из 12
	T1-2N2M0 + T3N1-2M0	49,1±6,5	16,1±4,9	5,6±3,1
3В	T4N0M0	87,5±12,5	28,6±18,4	16,7±16,7
	T4N1M0	50,0±50,0	0 из 2	0 из 2
	T4N2M0	20,0±20,0	0 из 4	0 из 4
	T4N0-2M0	60,0±13,1	15,3±10,4	8,3±8,3

При железистом раке легкого и отсутствии регионарных метастазов важным фактором прогноза являются различия однолетней, 3-х и 5-летней выжи-

ваемости больных в зависимости от символа Т: при T1N0M0, T2N0M0, T3N0M0 и T4N0M0 (оперировано 8 больных с внутрилегочными метастазами в той же доле) 5 лет пережили соответственно 60,1%, 43,8%, 0%, 16,7%; 3 года - 71,9%, 59,5%, 0%, 28,6% и 1 год - 96,8%, 87,8%, 57,1 и 87,5%. Разница 5-ти и 3-летней выживаемости между T1N0M0, T2N0M0 и T3N0M0 статистически значима как внутри каждой из групп, так и при сравнении между этими группами ($p < 0,05$).

Таким образом, при железистом раке легкого символ Т имеет важное прогностическое значение: при T1 в течение 5 лет после хирургического лечения умирает 39,9% и T2 - более 56,2% больных, а при T3 прогноз становится неблагоприятным у всех пациентов. В то же время у 16,7% больных с одиночными метастатическими узлами в одной доле легкого (T4) можно получить удовлетворительные 5 летние результаты хирургического лечения.

На результаты хирургического лечения больных ЖРЛ существенное влияние оказывает состояние внутригрудных лимфатических узлов. Анализ последнего фактора показал, что результаты хирургического лечения при N1 и N2 зависят не только от уровня поражения лимфатического аппарата легкого, но и разных символов Т.

При опухолях в пределах T1 выживаемость больных при N0, N1 и N2 в течение 1-ого года после операции не имеет статистически значимых различий и составляет 96,8%, 93,3% и 90,0% соответственно (табл. 3). Выживаемость больных при T1 в зависимости от состояния внутригрудных лимфатических узлов и уровня их поражения существенно отличалась при анализе 5-летних результатов лечения: при T1N0M0 более 5-ти лет пережили 60,1%, T1N1M0 - 18,2% и T1N2M0 - ни один из 8 больных не пережил этот срок ($p < 0,05$). При наблюдении в течение 3-лет установлена статистически выраженная тенденция снижения выживаемости больных в зависимости от состояния внутригрудных лимфатических узлов и уровня их поражения: соответственно при N0, N1 и N2 этот срок пережили 71,9%, 66,6% и 40,0% пациентов. Медиана выживаемости при T1N0M0 равнялась 30,0±1,6, T1N1M0 - 32,0±4,7 и T1N2M0 - 21,0±4,8 мес.

Выживаемость больных железистым раком легкого T1 после хирургического лечения в зависимости от состояния внутригрудных лимфатических узлов

TNM	Пережили более		
	1 года	3 лет	5 лет
	%±m	%±m	%±m
T1N0M0	96,4±1,3	71,9±3,2	60,1±3,7
T1N1M0	93,3±6,7	66,7±14,2	18,2±9,1
T1N2M0	90,0±10,0	40,0±16,3	0 из 8

При опухолях размером в пределах T2 состояние внутригрудных лимфатических узлов и уровень их поражения оказывают существенное влияние на выживаемость больных (табл. 4). Так, T2N0M0 более года пережили - 87,8%, T2N1M0 - 35,8% и T2N2M0 - 47,2% пациентов. При T2N0M0 более 3-х лет пережили - 59,5%, T2N1M0 - 20,8% и T2N2M0 - 15,2%, а более 5 лет - 43,8%, 13,3% и 9,1% соответственно ($p < 0,05$ между T2N0M0 и T2N1M0, T2N0M0 и T2N2M0). Медиана выживаемости больных железистым раком легкого при T2N0M0 равнялась 23,0±1,4, T2N1M0 - 15,0±2,0 и T2N2M0 - 11,0±2,2 мес.

Выживаемость больных железистым раком легкого T2 после хирургического лечения в зависимости от состояния внутригрудных лимфатических узлов

TNM	Пережили более		
	1 года	3 лет	5 лет
	%±m	%±m	%±m
T2N0M0	87,8±2,3	59,5±3,6	43,8±3,9
T2N1M0	35,8±6,6	20,8±5,8	13,3±5,1
T2N2M0	47,2±8,3	15,2±6,2	9,1 ±5,0

Самые низкие показатели выживаемости больных железистым раком легкого наблюдаются при T3 и T4, особенно при метастатическом поражении внутригрудных лимфатических узлов, ни один из этих групп пациентов не пе-

режил 3-х и 5-летний срок. Следовательно, прогноз после хирургического лечения больных ЖРЛ IIIA стадии с поражением внутригрудных лимфатических узлов, независимо от уровня их поражения (N1 или N2), неблагоприятный.

Для окончательного доказательства значимости состояния внутригрудных лимфатических узлов в определении прогноза все больные после хирургического лечения, независимо от T (T1-4), разделены на 3 группы: N0, N1 и N2. Анализ выживаемости этих больных показывает статистически значимые различия результатов хирургического лечения в зависимости от состояния регионарных лимфатических узлов: при N0M0 более 1 года, 3-х и 5 лет пережили - 91,1%, 62,9% и 50,0% больных соответственно; при поражении лимфатических узлов в пределах N1 эти сроки пережили - 48,6%, 27,3% и 12,9% пациентов соответственно (табл. 5; $p < 0,05$). При внутригрудных метастазах отдаленные результаты малоудовлетворительные. Более 3-х и 5-лет при N1 пережили 27,3% и 12,9% ($p < 0,05$) соответственно; а при N2 - только 17,3% и 6,1% ($p > 0,05$). Медиана выживаемости больных железистым раком легкого при T1-4N0M0 составила $26,0 \pm 1,0$, T1-4N1M0 - $15,0 \pm 1,7$ и T1-4N2M0 - $11,0 \pm 1,8$ мес.

Таблица 5

Выживаемость больных железистым раком легкого T1-4 после хирургического лечения в зависимости от состояния внутригрудных лимфатических узлов

TNM	Пережили более		
	1 года	3 лет	5 лет
	% \pm m	% \pm m	% \pm m
T1-4N0M0	91,1 \pm 1,4	62,9 \pm 2,4	50,0 \pm 2,6
T1-4N1M0	48,6 \pm 5,8	27,3 \pm 5,5	12,9 \pm 4,3
T1-4N2M0	50,0 \pm 6,7	17,3 \pm 5,3	6,1 \pm 3,4

Таким образом, удовлетворительные 5-летние результаты хирургического лечения получены при IA (60,1%) и IB (43,8%) стадиях. После хирургического лечения больных ЖРЛ с более распространенными стадиями прогноз существенно ухудшается. Особенно неблагоприятный прогноз у больных с метастазами в средостенных лимфатических узлах - более 5 лет пережили 6,1%.

Выживаемость больных железистым раком легкого при прочих равных факторах прогноза не зависит от пола и возраста.

Влияние гистологического подварианта железистого рака легкого и степени его дифференцировки на результаты хирургического лечения больных при N0

Влияние гистологического подварианта и степени дифференцировки опухоли на результаты хирургического лечения изучены в первую очередь с учетом стадии.

При первичной опухоли в пределах T1 и отсутствии регионарных метастазов (анализировали периферический рак) 3-х и 5-летние отдаленные результаты одинаковы: при БАР - $74,0 \pm 4,8\%$ и $64,7 \pm 5,8\%$; АК1 - $75,7 \pm 7,1\%$ и $58,8 \pm 8,4\%$; АКП - $69,6 \pm 6,8\%$ и $57,8 \pm 8,0\%$; АКШ - $63,6 \pm 15,2\%$ и $63,6 \pm 15,2\%$ соответственно.

Анализ выживаемости больных с IA стадией (T1N0M0) показывает, что результаты хирургического лечения не зависели от гистологического подварианта и степени дифференцировки опухоли ($p = 0,4$ между БАР и АКШ1). Следовательно, гистологическая структура ЖРЛ не влияет на результаты хирургического лечения больных с периферическими опухолями размером до 30 мм.

Выживаемость больных с IB стадией (T2N0M0) после хирургического лечения также зависит от гистологического варианта и степени дифференцировки опухоли. В течение 5-лет жили: при БАР - $48,6 \pm 8,5\%$, АК1 - $44,8 \pm 9,4\%$, АКН - $41,4 \pm 6,5\%$ и АКШ - $42,3 \pm 9,8\%$ соответственно (между БАР и АКШ, $p < 0,05$). Отмечена статистическая тенденция (Log-Rank Test) к снижению продолжительности жизни больных в ряду БАР-АК1 ($p = 0,3$), БАР-АКП ($p = 0,09$) и АКН-АКШ ($p = 0,1$).

Результаты хирургического лечения больных периферическим железистым раком легкого при отсутствии метастазов во внутригрудных лимфатических узлах (T1N0M0) не зависят от гистологического подварианта опухоли и степени ее дифференцировки. При размерах опухоли более 3,0 см гистологический подвариант и степень дифференцировки опухоли влияет на выживаемость больных железистым раком легкого после хирургического лечения.

Влияние гистологического подварианта железистого рака легкого и степени его дифференцировки на результаты хирургического лечения больных при N1 и N2

Пациенты были сгруппированы по уровню поражения внутригрудных лимфатических узлов на две группы - T1-4N1M0 (68) и T1-4N2M0 (52 больных). При T1-4N1M0 более 3-х и 5-лет жили (табл. 6): при БАР - $50,0 \pm 12,1\%$ и $23,5 \pm 10,6\%$, АК1 - $45,5 \pm 15,7\%$ и $20,0 \pm 13,3\%$, АКП - $8,7 \pm 6,0\%$ и $5,0 \pm 5,0\%$ и АКШ - $9,1 \pm 9,1\%$ и 0% соответственно. Медиана выживаемости больных железистым раком легкого составила при БАР - $24,5 \pm 4,2$, АК1 - $23,0 \pm 5,3$, АКП - $13,0 \pm 1,1$ и АКШ - $10,0 \pm 2,2$ мес.

При этом были найдены статистически значимые тенденции и различия (Log-Rank Test) медианы выживаемости между БАР и АКП ($p=0,01$), БАР и АКШ ($p=0,009$), АК1 и АКШ ($p=0,1$).

Таблица 6

Выживаемость больных железистым раком легкого T1-4N1M0 после хирургического лечения в зависимости от гистологического подварианта и степени дифференцировки опухоли

Гистологический подвариант	Пережили более		
	1 года	3 лет	5 лет
	%±m	%±m	%±m
БАР	$88,9 \pm 7,6$	$50,0 \pm 12,1$	$23,5 \pm 10,6$
АК1	$72,7 \pm 14,1$	$45,5 \pm 15,7$	$20,0 \pm 13,3$
АКП	$65,4 \pm 9,5$	$8,7 \pm 6,0$	$5,0 \pm 5,0$
АКШ	$46,2 \pm 14,4$	$9,1 \pm 9,1$	Оиз 10

Таким образом, гистологический подвариант и степень дифференцировки ЖРЛ (в ряду от БАР к АКШ) при поражении пульмональных, бронхопульмональных и корневых лимфатических узлов (N1) также как и среди больных без поражения регионарных лимфатических узлов (N0) влияет на результаты хирургического лечения.

Анализ, проведенный у больных после хирургического лечения с поражением медиастинальных лимфатических узлов (T1-4N2M0) показал, что более

3-х лет пережили: при БАР - $42,8\% \pm 20,2$, АК1 - $36,4 \pm 15,2\%$, АКП - $8,0 \pm 5,5\%$ и АКШ - 0% соответственно. В течение 5 лет при N2 жили только 3 из 11 больных с АК1 и ни один из 36 пациентов с другими подвариантами ЖРЛ.

Следовательно, гистологический подвариант и степень дифференцировки ЖРЛ, как у больных с метастазами во внутригрудных лимфатических узлах (N1 или N2), так и среди больных без поражения регионарных лимфатических узлов (кроме T1N0M0) влияют на результаты хирургического лечения. Лучшие результаты хирургического лечения получены у больных БАР и АК1.

Влияние индекса пролиферативной активности Ki67 на результаты хирургического лечения

Нами проведен сравнительный анализ выживаемости в двух группах больных, разделенных по уровню экспрессии Ki67: до 28% (46 больных) и свыше 28% (43 пациента). При этом средний показатель экспрессии Ki67 в первой группе составил $19,7\% \pm 1,1$ и во второй $38,7\% \pm 1,4$. Медиана выживаемости статистически достоверно была выше в первой группе - $27,0 \pm 2,7$ мес, чем во второй - $13,0 \pm 2,4$ мес. (Log-Rank Test, $p < 0,05$).

Сравниваемые группы различались по размерам опухолей и частоте поражения регионарных лимфатических узлов - в первой группе средний размер опухоли составил $34,4 \pm 2,4$ мм и метастатическое поражение лимфатических узлов наблюдалось у 23,9% больных, в то время как у больных сравниваемой группы соответствующие показатели составили $40,2 \pm 2,5$ мм и 32,6% (различия статистически недостоверны). При этом в первой группе от прогрессирования рака легкого умерло 17 из 46 (36,9%), а во второй - 24 из 43 (55,8%) больных. По гистологической характеристике высокодифференцированные опухоли в первой группе наблюдались у 24 (52,2%), а во второй только у 4 (9,3%) больных. В связи с такой неоднородностью групп нами выполнена стратификация по гистологическому подварианту (в сравнение взяты больные с АКП и АКШ). При этом в группе больных с индексом ПА до 28% (22 больных) средний размер опухоли составил $36,8 \pm 3,4$ мм, метастазы в регионарных лимфатических узлах наблюдались у 31,8% и медиана выживаемости - $21,5 \pm 4,4$ мес, соответст-

вующие показатели в группе больных с ПА >28% (39 больных) составили 40,3±2,5 мм, 28,2% и 13,0±2,5 мес. Статистически достоверно медиана выживаемости была выше среди больных с индексом ПА менее 28% (N0) - 27,0±2,7 мес, в то время как среди больных с ПА более 28% (N0) она составила 13,5±3,1 мес. (p=0,01).

Многофакторный регрессионный анализ Кокса, выполненный у 89 больных, подтвердил, что независимым фактором прогноза является поражение лимфатических узлов. Кроме того, статистический анализ установил значимые тенденции (p=0,1) зависимости выживаемости от размеров опухоли и уровня экспрессии Ki67.

Таким образом, индекс пролиферативной активности Ki67 является важным фактором, характеризующим СЗ железистого рака легкого, а уровень его экспрессии выше 28% является прогностически неблагоприятным.

Влияние объема операции на выживаемость больных

Анализ влияния объема операции на отдаленные результаты лечения с учетом системы TNM демонстрирует, что при T1-2N0M0 выживаемость больных перенесших пневмон- либо лобэктомию статистически не различается: так в течение 3 и 5 лет жили после пневмонэктомии 55,1%±9,4 и 42,3%±9,7 больных; после лобэктомии соответственно 66,8%±2,7 и 52,1%±3,1 пациентов (табл. 7).

В то же время при поражении внутригрудных лимфатических узлов 3-х и 5-летняя выживаемость больных по сравнению с N0 статистически значимо снижается, составляя соответственно после пневмонэктомии при N1 4,5%±4,5 и 4,7%±4,7; при N2 - 4,2%±4,2 и 0%.

Аналогичные показатели выживаемости после лобэктомии по сравнению с пневмонэктомией оказались статистически значимо выше и соответственно составили при N1 36,4%±7,3 и 16,6%±5,7; при N2 - 31,0%±8,7 и 13,0%±7,0.

Выживаемость больных железистым раком легкого после пневмонэктомии (ПЭ) и лобэктомии (ЛЭ) в зависимости от системы TNM

Система TNM	Пережили свыше					
	1 года		3 лет		5 лет	
	% ± т		% ± т		% ± т	
	ПЭ	ЛЭ	ПЭ	ЛЭ	ПЭ	ЛЭ
T1-2N0M0	86,7±6,3	92,6±1,4	55,1±9,4	66,8±2,7	42,3±9,7	52,1±3,1
T3-4N0M0	42,8±20,2	76,9±11,7	14,3±14,3	7,7±7,7	14,3±14,3	0 из 10
T1-4N1M0	45,5±10,8	80,4±5,5	4,5±4,5	36,4±7,3	4,7±4,7	16,6±5,7
T1-4N2M0	34,6±9,5	70,0±8,4	4,2±4,2	31,0±8,7	0 из 23	13,0±7,0

Для более достоверного ответа на вопрос о влиянии объема операции (пневмон- либо лобэктомии) на результаты лечения больных с метастазами во внутригрудных лимфатических узлах нами проведен сравнительный анализ этих двух групп больных по основным клинико-морфологическим параметрам. При этом оказалось, что анализируемые группы существенно отличались. Так среди больных перенесших пневмонэктомию преобладали опухоли большего размера, более низкой дифференцировки и среди них в 1,6 раза чаще выполняли расширенные операции. Исходя из установленных различий, были проанализированы результаты хирургического лечения больных с метастазами во внутригрудных лимфатических узлах, которым выполнены расширенные пневмон- и лобэктомии. После стратификации больных по вышеуказанным критериям медиана выживаемости составила после расширенной пневмонэктомии (7 больных) - 23,0±2,5 мес, после расширенной лобэктомии (7 больных) - 19,0±2,4 мес. (p=0,6). Таким образом, при поражении внутригрудных лимфатических узлов выживаемость больных после расширенной лоб- или пневмонэктомии статистически не различается.

Следовательно, при поражении внутригрудных лимфатических узлов медиана выживаемости низкая - не превышает 2-х лет, при этом результаты расширенной пневмонэктомии не имеют существенных преимуществ перед рас-

ширенной лобэктомией. Низкая выживаемость больных ЖРЛ при наличии метастазов во внутригрудных лимфатических узлах объясняется тем, что у большинства из них на этапе «радикального» хирургического лечения имеется скрытая системная диссеминация опухоли, которая реализуется метастазами в отдаленных органах в ближайшие два года после операции. Поэтому при выявлении метастазов во внутригрудных лимфатических узлах хирургическое лечение (расширенная пневмон- либо лобэктомия) должно быть дополнено другими видами противоопухолевой терапии, в первую очередь химиотерапией.

Анализ выживаемости аналогично стратифицированных больных с метастазами во внутригрудных лимфатических узлах, перенесших типичные лоб- и пневмонэктомии (гистологические варианты АКII + АК III) также не установил различий выживаемости после лобэктомии по сравнению с пневмонэктомией - медиана выживаемости соответственно составила $10,5 \pm 2,1$ мес. (лобэктомия - 18 больных) и $15,0 \pm 3,6$ мес. (пневмонэктомия - 11 больных) ($p=0,6$), что также является дополнительным доказательством того, что объем удаляемой части легкого (доли или всего органа) не влияет на отдаленные результаты лечения больных с метастазами во внутригрудных лимфатических узлах.

В то же время сравнительный анализ выживаемости больных с метастазами во внутригрудных лимфатических узлах, перенесших типичные и расширенные операции (пневмон- и лобэктомии), показывает лучшие результаты после расширенных операций - $11,0 \pm 1,8$ мес. и $20,5 \pm 1,6$ мес. соответственно ($p<0,05$).

Таким образом, несмотря на низкую в целом выживаемость больных ЖРЛ с поражением внутригрудных лимфатических узлов, продолжительность жизни этих пациентов в 2 раза выше после расширенных, чем после типичных (пневмон- и лобэктомии) оперативных вмешательств.

До настоящего времени возможности хирургического лечения периферического рака легкого, помимо своевременности установления диагноза и правильного определения распространенности, могут быть ограничены функциональными резервами больного. Решение этой проблемы, в первую очередь Сре-

ди пожилых больных возможно путем выполнения экономных резекций легкого (сегментарных и клиновидных) при небольших размерах опухоли. Сравнительное изучение медианы выживаемости больных при T1N0M0 после экономных резекций легкого (16 пациентов) и типичных лобэктомии (57 больных) показывает наличие значимых различий ($p<0,05$) среди этих групп - после экономных резекций легкого выживаемость составила $22,5 \pm 3,1$ мес, а после типичных лобэктомии - $32,0 \pm 1,8$ мес. Таким образом, при T1N0M0 радикальной операцией с удовлетворительными результатами лечения является типичная лобэктомия. Экономная резекция легкого должна выполняться по строгим показаниям у пожилых больных с низкими функциональными резервами.

Отдаленные результаты комбинированного лечения с адьювантной химиотерапией

Малоудовлетворительные результаты хирургического лечения больных ЖРЛ заставляют искать новые пути, которые могут улучшить результаты оперативного лечения. Одним из них является применение адьювантной лекарственной противоопухолевой терапии (ниже результаты комбинированного лечения, включающего адьювантную химиотерапию, представлены со знаком*).

Комбинированное лечение с послеоперационной полихимиотерапией, включающей 2-4 курса проведено 90 больным. Из них 53 пациента получили 2 курса и 37 - 3-4 курса лекарственной терапии. Основными схемами ПХТ были CMF (циклофосфан, метотрексат, фторурацил) - 28, EP (этопозид и цисплатин) - 26, SAV (циклофосфан, доксорубин и винкристин) - 20 и PEC (цисплатин, этопозид и циклофосфан) - 16 больных. Начинали химиотерапию через 6-8 недель после операции с повторными курсами через 3-4 недели.

Анализ 1, 3-х и 5-летних результатов хирургического и комбинированного лечения показывает, что, несмотря на применение разных методов лечения у больных при одних и тех же стадиях статистически значимые различия выживаемости отсутствуют. Так, после хирургического и комбинированного лечения более 1, 3-х и 5 лет соответственно пережили при T1N0M0 - $96,4\% \pm 1,3$ и $*83,3\% \pm 11,2$; $71,9\% \pm 3,2$ и $*90,0\% \pm 10,0$; $60,1\% \pm 3,7$ и $*66,6\% \pm 16,6$; при T2N0M0

- 87,8%±2,3 и *80,9%±8,8; 59,5%±3,6 и *55,0%±11,4; 43,8%±3,9 и *50,0%±12,9; при T3-4N0M0 - 71,4%±10,1 и *66,6%±16,6; 9,5%±6,6 и *12,5%±12,5; 5,3%±5,3 и *0%;

В то же время у больных ЖРЛ при метастатическом поражении внутригрудных лимфатических узлов проведение после операции дополнительной противоопухолевой химиотерапии способствует повышению выживаемости по сравнению с чисто хирургическим методом лечения. После хирургического и комбинированного лечения более 1, 3-х и 5 лет соответственно пережили при T1-4N1M0 - 48,6%±5,8 и *75,0%±7,2 ($p<0,05$); 27,3%±5,5 и *30,0%±8,5; 12,9%±4,3 и *20,6%±7,6; при T1-4N2M0 - 50,0%±6,7 и *58,3%±14,8; 17,3%±5,3 и *10,0%±10,0; 6,1%±3,4 и *12,5%±12,5. Такую же тенденцию повышения выживаемости среди больных с метастазами во внутригрудные лимфатические узлы, получивших комбинированное лечение по сравнению с чисто хирургическим, показывает анализ медианы выживаемости: после хирургического лечения (130 больных) она составила 16,5±1,5 мес, после комбинированного (48 больных) - 19,5±2,6 мес. ($p<0,05$).

Таким образом, при ЖРЛ адъювантная химиотерапия способствует улучшению выживаемости больных после хирургического лечения. Основными показаниями к её назначению является высокая степень злокачественности, определяемая по данным ИГХ параметров, метастазы во внутригрудных лимфатических узлах и низкая дифференцировка опухоли.

Отдаленные результаты комбинированного лечения с послеоперационной лучевой терапией

Среди наблюдаемых нами больных комбинированное лечение с послеоперационной лучевой терапией применено у 114 пациентов (ниже результаты комбинированного лечения, включающего адъювантную лучевую терапию, представлены со знаком*).

Послеоперационная лучевая терапия проводилась через 3-4 недели после операции на гамматерапевтических установках «Рокус» и «Агат» по 2 Грея 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы 45-50 Грей путем классического

фракционирования. БАР наблюдался у 15,8%, АКI - у 15,8%, АКII - у 47,4%, АКIII - у 14,9% и АК - у 6,1%, т.е. преобладали (62,3%) умеренно- и мало дифференцированные аденокарциномы.

Сравнительный анализ 1, 3-х и 5-летних результатов хирургического и комбинированного с адъювантной лучевой терапией лечения показывает, что, несмотря на применение разных методов лечения у больных при одних и тех же стадиях статистически значимые различия выживаемости отсутствуют. Так, после хирургического и комбинированного лечения более 1, 3-х и 5 лет соответственно пережили при T1N0M0 - 96,4%±1,3 и *100%±0; 71,9%±3,2 и *83,3%±16,6; 60,1%±3,7 и *83,3%±16,6; при T2N0M0 - 87,8%±2,3 и *92,3±7,6; 59,5%±3,6 и *53,8±14,4; 43,8%±3,9 и *30,7±13,3; при T3-4N0M0 - 71,4%±10,1 и *71,4±18,4; 9,5%±6,6 и *14,3±14,3; 5,3%±5,3 и *14,3±14,3.

Кроме того, установлено, что у больных ЖРЛ при метастатическом поражении внутригрудных лимфатических узлов проведение после операции дополнительной лучевой терапии не способствует повышению 3-х и 5-летней выживаемости по сравнению с чисто хирургическим методом лечения. Так, после хирургического и комбинированного с лучевой терапией лечения более 1, 3-х и 5 лет соответственно пережили при T1-4N1M0 - 48,6%±5,8 и *75,7%±7,6 ($p<0,05$); 27,3%±5,5 и *34,5%±8,9; 12,9%±4,3 и *27,5%±8,5; при T1-4N2M0 - 50,0%±6,7 и *69,1%±6,2 ($p<0,05$); 17,3%±5,3 и *7,7%±3,7; 6,1%±3,4 и *1,9%±1,9.

Анализ результатов хирургического и комбинированного с лучевой терапией лечения показывает, что статистически значимых различий по медиане выживаемости среди равнозначных по стадии групп больных не обнаружено. Кроме того, при сравнительном анализе медианы выживаемости больных с T1-4N1-2M0, получавших хирургическое (130 больных - медиана 16,5±1,5 мес.) и комбинированное лечение (88 больных - медиана 17,0±1,6 мес.) различий также не установлено ($p = 0,9$). Таким образом, при ЖРЛ после хирургического лечения адъювантная лучевая терапия не способствует повышению 3-х и 5-летней выживаемости больных.

Результаты паллиативного хирургического, паллиативного комбинированного и симптоматического лечения

Паллиативное лечение проведено 95 пациентам, из них хирургическое у 41, комбинированное (хирургическое+послеоперационная лучевая терапия) - у 30 и комплексное (хирургическое+послеоперационная полихимиотерапия) - у 24. Паллиативность операции была обусловлена наличием отдаленных метастазов у 46 больных и макроскопически оставленной опухолью - у 49 пациентов. Медианы выживаемости при MO и M1 не различались и составили соответственно $10,0 \pm 1,4$ мес. и $10,0 \pm 2,9$ мес. ($p = 0,14$). Медиана выживаемости при паллиативном хирургическом лечении составила $7,0 \pm 1,8$ мес, при комбинированном с лучевой терапией - $12,5 \pm 2,0$ мес. и комбинированном с полихимиотерапией - $11,0 \pm 4,3$ мес. ($p = 0,1$ между 1 и 2 группой; $p = 0,06$ между 1 и 3 гр.), т.е. наблюдалась статистически значимая тенденция более высокой выживаемости у больных после комбинированного с лучевой и особенно комбинированного с полихимиотерапией лечения. После паллиативного лечения более 1 года, 3-х и 5 лет пережили $38,9\% \pm 5,0$; $9,9\% \pm 3,1$ и $3,3\% \pm 1,8$ соответственно. Следовательно, результаты паллиативного лечения не являются удовлетворительными, т.к. 61,1% больных умирает в течение первого года после операции.

Выживаемость больных, которым выполнена пробная торакотомия или диагностическая операция (парастеральная медиастинотомия) при проведении им в последующем симптоматического либо паллиативного лекарственного лечения крайне низкая - медиана выживаемости составила $9,5 \pm 0,9$ мес, при этом более 1 года, 3-х и 5 лет пережили $17,1\% \pm 4,0$; $2,2\% \pm 1,6$ и $1,1\% \pm 1,1$ соответственно. Результаты симптоматического и химиотерапевтического лечения в этой группе больных не имели статистически достоверной разницы, несмотря на более высокую выживаемость больных после химиотерапии ($p = 0,1$).

ВЫВОДЫ

1. Метастатическое поражение внутригрудных лимфатических узлов при железистом раке легкого зависит от величины первичной опухоли (Т) и гистологического подварианта: при Т1 - у 22,5%, Т2 - у 47,2%, Т3 - у 64,4% и Т4 - у 76,7% больных ($p < 0,05$). При бронхиолоальвеолярном раке регионарные метастазы обнаруживают почти в 2 раза реже, чем малодифференцированной аденокарциноме - у 32,6% и 52,4% соответственно ($p < 0,05$).
2. Расширенная медиастинальная лимфодиссекция при железистом раке легкого показана всем больным, независимо от размера первичной опухоли и гистологического подварианта, поскольку она позволяет установить стадию заболевания и выбрать оптимальную стратегию лечения.
3. При железистом раке легкого символ Т имеет важное прогностическое значение: более 3-х и 5-ти лет при Т1N0M0 пережили 71,9% и 60,1%, Т2N0M0 - 59,5% и 43,8%, Т3N0M0 - 0% и Т4N0M0 (при одиночных метастатических узлах в одной доле легкого) - 28,6% и 16,7% больных ($p < 0,05$). Удовлетворительные 5-летние результаты хирургического лечения достигаются при IA (60,1%) и при IB (43,8%) стадии.
4. Существенное влияние на результаты хирургического лечения оказывает состояние внутригрудных лимфатических узлов: при отсутствии метастазов во внутригрудных лимфатических узлах (Т1-4N0M0) более 3-х и 5 лет пережили - 62,9% и 50,0%; при поражении лимфатических узлов в пределах N1 (Т1-4N1M0) и N2 (Т1-4N2M0) эти сроки пережили - 27,3% и 12,9% ($p < 0,05$); 17,3% и 6,1% соответственно ($p > 0,05$).
5. При железистом раке легкого высока значимость молекулярно-биологических особенностей ИГХ маркеров, позволяющих судить о степени злокачественности опухоли. Они коррелируют с размерами первичной опухоли (Т), частотой метастазирования во внутригрудные лимфатические узлы (N) и гистологическим подвариантом.
6. Уровни экспрессии Ki67, топоизомеразы IIa и онкогена p53 являются маркерами, характеризующими степень злокачественности железистого рака лег-

кого. Между ними и индексом пролиферативной активности Ki67 имеется статистически значимая связь ($r=0,588$, $p=0,000001$). Уровни экспрессии Ki67 свыше 28%, топоизомеразы Па более 20%, онкогена p53 свыше 22% и протеина CAS 10% и ниже свидетельствуют о высокой степени злокачественности опухоли, независимо от её размеров.

7. При высоких показателях экспрессии E-кадгерина уменьшается частота метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, т.е. высокая экспрессия E-кадгерина является благоприятным прогностическим признаком. По мере снижения степени дифференцировки опухоли наблюдается тенденция к росту индекса ПА Ki67 и экспрессии онкогена p53, следовательно, нарастание степени злокачественности ЖРЛ, сопровождается не только генетической нестабильностью (рост экспрессии «мутантного» p53), но и увеличением пролиферативной активности с угнетением гибели раковых клеток через апоптоз.
8. Основными прогностическими факторами при хирургическом и комбинированном лечении больных железистым раком легкого являются: стадия заболевания, гистологический тип опухоли и степень её дифференцировки, молекулярно-биологические особенности маркеров. Последние позволяют обнаружить молекулярно-генетические изменения, предопределяющие более злокачественное течение заболевания и дают возможность их использовать как новые прогностические факторы. Уровни маркеров, свидетельствующие о высокой степени злокачественности опухоли, должны рассматривать больных как первично диссеминированные и диктуют целесообразность применения дополнительной противоопухолевой терапии.
9. Адыювантная полихимиотерапия способствует улучшению показателей выживаемости больных железистым раком легкого после хирургического лечения. Она показана при высокой степени злокачественности, определяемой по данным ИГХ параметров, метастазах во внутригрудных лимфатических узлах (N1 и N2) и низкой дифференцировке опухоли. В то же время адыювантная лучевая терапия не влияет на выживаемость больных после хирур-

гического лечения, что диктует необходимость совершенствования методик лучевой терапии, особенно в сочетании с химиотерапией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Систематическая ипсилатеральная медиастинальная лимфодиссекция должна стать стандартом хирургического лечения больных железистым раком легкого.
2. Стандартная лобэктомия, включающая адекватный объем лимфодиссекции, является методом выбора при хирургическом лечении периферической формы железистого рака легкого в стадии T1N0M0, T1-2N1M0.
3. При метастазах железистого рака легкого в средостенных лимфатических узлах всем больным показано проведение дополнительной лекарственной терапии.
4. Для определения степени злокачественности железистого рака легкого и индивидуального планирования лечения необходимы знания показателей молекулярно-генетических факторов прогноза комплексного ИГХ анализа опухоли у каждого пациента.
5. Железистый рак легкого высокой степени злокачественности по данным ИГХ методов исследований следует рассматривать как первично диссеминированный, требующий дополнительной противоопухолевой химиотерапии.
6. Назначение и проведение химиотерапии больным железистым раком легкого должно быть основано на знании уровней экспрессии таких онкомаркеров как Ki67, топоизомеразы Па и p53.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Особенности клиники, диагностики и лечения периферической аденокарциномы легкого // Дальневосточ. мед. журнал. 1999. № 3. С. 10-15 (соавт. Трахтенберг А.Х., Франк Г.А.).
2. Опыт применения иммуногистохимических методов при раке молочной железы и раке легких // VIII Российско-японский медицинский симпозиум.

- Благовещенск, 2000. С.391 (соавт. Цыганков В.И., Швец СИ., Мельникова Н.П., Тазалов В.А., Ладнюк П.Б., Ворсова Е.Ф.).
3. Морфометрические и иммуногистохимические характеристики опухолей простаты, молочной железы, легких и их клиническое значение // Сборник материалов второй Дальневосточной онкологической конференции «Вопросы диагностики и лечения злокачественных опухолей». Владивосток, 2000. С. 223-224 (соавт. Петричко М.И., Цыганков В.И., Швец СИ., Тазалов В.А., Мельникова Н.П., Ладнюк П.Б., Евсеев А.Н., Антонов А.Г., Петричко Е.Г.).
 4. Возможности консервативного лечения железистого рака легкого // Сборник материалов второй Дальневосточной онкологической конференции «Вопросы диагностики и лечения злокачественных опухолей». Владивосток. 2000. С.172-173 (соавт. Миневцев Л.П., Тазалов В.А., Цыганков В.И., Швец СИ., Яковцев В. П., Соболева Ю.В.).
 5. Исследование фенотипа ацетилирования у больных раком легкого и некоторыми доброкачественными заболеваниями легких // Сборник материалов конференции «Клиническая фармакология на Дальнем Востоке». Хабаровск, 2001. С. 166-167 (соавт. Сулейманов С.Ш., Кирпичникова Н.В., Тазалов В.А., Глазков Д.А.).
 6. . Динамика заболеваемости и смертности населения Хабаровского края от рака легкого за период с 1991 по 2000 гг. // Сборник материалов конференции «Актуальные проблемы онкопульмонологии». Мурманск, 2002. С. 46-49 (соавт. Старинский В.В., Трахтенберг А.Х., Тазалов В.А.).
 7. Оценка эффективности адьювантной лучевой терапии при резектабельном железистом раке легкого (исследование случай-контроль) // Сборник материалов конференции «Актуальные проблемы онкопульмонологии». Мурманск, 2002. С. 150-151 (соавт. Трахтенберг А.Х., Тазалов В.А.).
 8. Прогностическое значение маркера пролиферирующих клеток Ki67 при плоскоклеточном раке легкого // Сборник материалов конференции «Актуальные проблемы онкопульмонологии». Мурманск, 2002. С.54-57 (соавт. Швец СИ., Тазалов В.А., Соболева Ю.В.).

9. Прогностическое значение иммуногистохимического маркера пролиферирующих клеток Ki67 при плоскоклеточном раке легкого (проспективное исследование) // Здравоохранение Дальнего Востока. 2002. № 1. С.27-29 (соавт. Швец СИ., Тазалов В.А., Соболева Ю.В.).
- Ю.Динамика заболеваемости и смертности населения Хабаровского края от рака легкого и рака молочной железы за период с 1991 по 2000 гг. // Здравоохранение Дальнего Востока. 2002. № 1. С. 17-20 (соавт. Тазалов В.А., Лазарь К.Г., Овсянников Н.С., Трегубов П.А.).
- 11.Использование катетера Фогарти в лечении эмпиемы плевры // Военно-мед. журнал. 2002. № 3. С.54 (соавт. Мусафинов М.Ф., Олегов М.В.).
- 12.Клинико-иммуногистохимические особенности железистого рака легкого // Сборник материалов конференции «Доказательная медицина - основа современного здравоохранения». Хабаровск, 2003. С.105-107 (соавт. Швец СИ., Тазалов В.А., Соболева Ю.В.).
- 13.Клинико-морфологическая оценка иммуногистохимического маркера неоангиогенеза CD34 при немелкоклеточном раке легкого // Сборник материалов VII Российского онкологического конгресса. Москва, 2003. С. 261 (соавт. Соболева Ю.В., Швец СИ., Тазалов В.А.).
- 14.Возраст как фактор прогноза при железистом раке легкого // Сборник материалов пятой межрегиональной Дальневосточной конференции «Современные принципы диагностики и лечения злокачественных новообразований». Биробиджан, 2004. С.68 (соавт. Тазалов В.А.).
- 15.Пролиферативная активность и апоптоз при плоскоклеточном раке легкого // Сборник материалов пятой межрегиональной Дальневосточной конференции «Современные принципы диагностики и лечения злокачественных новообразований». Биробиджан, 2004. С.68-70 (соавт. Швец СИ., Соболева Ю.В., Миневцев Л.П., Яковцев В.П.).
- 16.Маркеры пролиферации, апоптоза и межклеточной адгезии в бронхоальвеолярном раке легкого // Сборник материалов VIII Российского онкологического конгресса. Москва, 2004. С.241 (соавт. Швец СИ., Камалов Н.И.).