

Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

На правах рукописи

**РЫБАС АНДРЕЙ НИКОЛАЕВИЧ**

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СОСУДИСТОГО  
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА И ФАКТОРА РОСТА  
ФИБРОБЛАСТОВ У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ  
ЛЕГКОГО В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ С  
НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ**

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук,  
профессор **Е. В. Левченко**

Санкт-Петербург – 2016

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
<b>Глава 1. Немелкоклеточный рак легкого: ангиогенез, современные подходы к лечению, факторы прогноза и эффективности лечения (обзор литературы).....</b>	<b>11</b>
1.1 Рак легкого: эпидемиология и этиология заболевания .....	11
1.2. Молекулярная биология канцерогенеза.....	12
1.3. Современные возможности хирургического лечения рака легкого ...	14
1.3.1. Осложнения хирургического лечения рака легкого.....	20
1.4. Комбинированное лечение больных раком легкого.....	21
1.5. Неoadъювантная химиотерапия в комбинированном лечении рака легкого .....	22
1.6. Факторы прогноза и эффективности лечения при раке легкого .....	24
1.7. Биологические механизмы прогрессии опухоли, ангиогенез, значение ростовых факторов.....	24
1.7.1. Фактор роста фибробластов.....	26
1.7.2. Фактор роста эндотелия сосудов .....	28
1.7.3. VEGF и FGF - факторы прогноза при немелкоклеточном раке легкого.....	31
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>34</b>
2.1 Клинико-рентгенологическая характеристика больных НМРЛ .....	35
2.2 Методы диагностических и исследований .....	39
2.3. Определение факторов VEGF и bFGF у больных НМРЛ.....	41
2.4. Стадирование опухолевого процесса у больных НМРЛ.....	42
2.5. Лечение больных НМРЛ .....	45
2.5.1. Показания и противопоказания к хирургическому лечению больных НМРЛ.....	45
2.5.2 Анестезиологическое пособие и виды вентиляционного обеспечения .....	46
2.5.3 Хирургические доступы при оперативных вмешательствах у больных НМРЛ.....	46
2.5.4. Оценка эффекта НХТ .....	47
2.5. Статистическая обработка результатов .....	48
<b>Глава 3. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО III СТАДИИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ .....</b>	<b>50</b>
3.1. Оперативное лечение у больных НМРЛ.....	50
3.1.1. Объем оперативного вмешательства.....	50
3.1.2. Комбинированные операции у больных НМРЛ .....	51

3.1.3. Объем лимфдиссекции у больных НМРЛ .....	53
3.2. Послеоперационные осложнения у больных НМРЛ .....	55
3.3. Оценка эффекта НХТ у больных НМРЛ.....	60
3.4. Содержание VEGF и bFGF у больных НМРЛ и здоровых добровольцев .....	67
3.5. Оценка эффекта НХТ у больных НМРЛ в зависимости от исходных уровней ростовых факторов .....	70
3.6. Уровень ростовых факторов у больных НМРЛ в зависимости от типа дифференцировки и гистологического типа опухоли .....	79
3.6.1. Уровень ростовых факторов у больных НМРЛ в зависимости от гистологического типа опухоли.....	79
3.6.2. Уровень ростовых факторов у больных НМРЛ в зависимости от типа дифференцировки опухоли .....	80
3.7. Выживаемость у больных НМРЛ в зависимости от уровней ростовых факторов .....	82
3.8. Алгоритм стратификации прогнозирования положительного эффекта НХТ у больных НМРЛ.....	86
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>89</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>99</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>100</b>
<b>ЛИТЕРАТУРА .....</b>	<b>101</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АлАТ – аланиновая аминотрансфераза

АсАТ – аспарагиновая аминотрансфераза

В/в – внутривенно

ДН – дыхательная недостаточность

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

КТ – компьютерная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НХТ – неоадьювантная химиотерапия

НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого

ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха в секунду

РДСВ – респираторный дистресс-синдром взрослых

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФБС – фибробронхоскопия

ФЭГДС – фиброэзофагогастроскопия

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

bFGF – основной фактор роста фибробластов

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования:** Рак легкого занимает одно из ведущих мест в заболеваемости и смертности взрослого населения в мире и представляет значимую медицинскую и социальную проблему. Более чем в 35 странах мира рак этой локализации является ведущей причиной смерти мужчин от злокачественных новообразований (Вагнер Р.И., 2008, Аксель Е.М. и соавт., 2002, Трахтенберг А.Х., 2014).

Несмотря на активную разработку вопросов предупреждения, диагностики и лечения, именно рак легкого занимает первое место среди причин смерти онкологических больных в России. Причем, у подавляющего большинства больных заболевание диагностируют в III и IV стадии, что неминуемо ведет к неудовлетворительным результатам лечения (Мерабишвили В.М., 2006, Трахтенберг А.Х., 2014).

Мировой опыт комбинированного лечения рака легкого подтверждает принципиальную возможность повышения эффективности проводимого лечения путем сочетания хирургического вмешательства с неoadьювантной химиотерапией (НХТ) (De Marinis F., 2005, Depierre A., 2002). Преимущества того или иного режима химиотерапии в настоящее время находятся в процессе изучения и пока нет однозначной точки зрения в плане рекомендаций по ее применению в лечении НМРЛ III стадии. (Давыдов М.И., 2003, Миллер С.В., 2009, Переводчикова Н.И., 2011). Проблемой является недостаточно эффективный выбор химиопрепаратов для лечения конкретного больного, основанный на использовании стандартных прогностических и предсказательных критериев. Это говорит о необходимости поиска новых маркеров для оптимизации выбора химиопрепаратов, которые будут учитывать индивидуальные особенности опухоли больного (Завьялов А. А., 2005, Левченко Е.В., 2005, Полежаев А.А., 2008).

Использование сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и основного фактора роста фибробластов (bFGF) в качестве факторов прогноза

при НМРЛ изучалось многими исследователями (Brattstrom D. , 2003, Dvorak H.F., 1995, Ferrara N., 2009, Folkman J., 2006). В настоящее время вопрос влияния уровня ростовых факторов на чувствительность к НХТ в комбинированном лечении НМРЛ остается малоизученным.

Разработка алгоритмов прогнозирования эффекта НХТ открывает перспективы в улучшении результатов лечения больных НМРЛ III стадии. (Юмов Е.Л., 2014, Полежаев А.А., 2008). Учитывая важность прогнозирования эффекта неoadъювантной химиотерапии у больных немелкоклеточным раком легкого, вполне очевидно, что изучение уровней эндотелиального фактора роста сосудов и фактора роста фибробластов могло бы оптимизировать тактику ведения данной категории пациентов. Следует также отметить, что исследования, позволяющие неинвазивно идентифицировать пациентов с предполагаемым положительным эффектом от неoadъювантной химиотерапии, актуальны и востребованы.

В связи с этим изучение диагностического значения эндотелиального фактора роста сосудов и фактора роста фибробластов сыворотки крови при раке легкого представляет несомненный теоретический и практический интерес, так как позволит обосновать новые критерии дифференцированного лечебного алгоритма.

**Цель исследования:** оценить прогностическую и предиктивную значимость эндотелиального фактора роста сосудов и фактора роста фибробластов сыворотки крови у больных немелкоклеточным раком легкого в комбинированном лечении с неoadъювантной химиотерапией.

**Задачи исследования:**

1. Определить уровни VEGF и bFGF в сыворотке крови оперированных больных немелкоклеточным раком легкого III стадии, получающих неoadъювантную химиотерапию.
2. Изучить зависимость эффективности химиотерапии от исходных уровней сывороточных VEGF и bFGF, гистологического типа и типа дифференцировки опухоли у пациентов немелкоклеточным раком легкого

III стадии.

3. Провести сравнительную оценку осложнений при использовании неоадьювантной химиотерапии в комбинированном лечении у больных немелкоклеточным раком легкого.

4. Оценить общую и безрецидивную выживаемость у больных немелкоклеточным раком легкого III стадии в группе с применением неоадьювантной химиотерапии в сравнении с пациентами без использования неоадьювантной химиотерапии.

5. Провести оценку выживаемости у больных немелкоклеточным раком легкого III стадии в зависимости от исходных уровней VEGF и bFGF после проведения неоадьювантной химиотерапии.

6. Создать алгоритм прогнозирования эффективности неоадьювантной химиотерапии у больных немелкоклеточным раком легкого на основании определения исходных сывороточных уровней VEGF и bFGF.

#### **Научная новизна работы.**

Впервые представлены данные по сывороточным уровням VEGF и bFGF у больных НМРЛ после проведения нескольких циклов НХТ.

Выявлены высокие уровни VEGF и bFGF у больных НМРЛ, что отражает существующие представления о роли ростовых факторов в ангиогенезе и васкуляризации опухолевых заболеваний легких.

Впервые представлена динамика сывороточных уровней VEGF и bFGF у больных НМРЛ III стадии после проведения НХТ в разные сроки после оперативного лечения. Выявлено уменьшение концентрации VEGF и bFGF после проведения двух циклов НХТ. Показана зависимость уровней ростовых факторов от гистологического типа и типа дифференцировки опухоли у пациентов с НМРЛ. Впервые проведена оценка общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от уровней ростовых факторов на фоне проведения НХТ.

Впервые определены возможности индивидуального прогнозирования эффекта неoadьювантной химиотерапии у больных НМРЛ III стадии использованием пороговых значений VEGF и bFGF.

**Основные положения, выдвигаемые на защиту:**

1. Увеличение концентраций VEGF и bFGF у больных НМРЛ III стадии;
2. Уменьшение концентраций VEGF и bFGF после проведения двух циклов неoadьювантной химиотерапии;
3. Корреляция исходных уровней ростовых факторов с эффектом от неoadьювантной химиотерапии и положительный эффект от проведения неoadьювантной химиотерапии у больных с плоскоклеточным раком и умеренной и высокой степенями дифференцировки;
4. Проведение неoadьювантной химиотерапии не увеличивает количество осложнений в послеоперационном периоде у больных НМРЛ;
5. Увеличение общей актуриальной выживаемости, медианы безрецидивной выживаемости и общей выживаемости у больных НМРЛ III стадии при использовании неoadьювантной химиотерапии. Увеличение общей выживаемости у больных с исходно высоким уровнем VEGF и низким уровнем bFGF;
6. Разработанный алгоритм является чувствительным инструментом прогнозирования и эффективности неoadьювантной химиотерапии у больных НМРЛ III стадии.

**Личный вклад автора**

Диссертантом лично составлен обзор литературы, охватывающий современные представления о роли ростовых факторов в ангиогенезе при немелкоклеточном раке легкого. Автор самостоятельно провел сбор и анализ жалоб обследуемых, анамнестических данных, выполнил оперативные вмешательства, провел циклы неoadьювантной химиотерапии. Курировал больных в течение всего времени наблюдения, участвовал в проведении всех лабораторных и инструментальных исследований. Результаты исследований

зафиксированы в индивидуальных картах больных. Статистическая обработка и анализ полученных данных выполнены автором самостоятельно. На основе всего сделаны достоверные, обоснованные выводы и практические рекомендации.

### **Практическая значимость работы**

Результаты исследований могут быть использованы как основа формирования более эффективных методов комбинированного лечения у пациентов с немелкоклеточным раком легкого.

Разработан новый оригинальный алгоритм, основанный на определении ростовых факторов в сыворотке. Использование данного алгоритма позволяет проводить неинвазивную оценку дисбаланса ростовых факторов и способствует раннему выделению больным с планируемым положительным эффектом от НХТ, что позволяет индивидуализировать стратегию комбинированного лечения НМРЛ III стадии.

Доказана целесообразность определения «пороговых» значений ростовых факторов с целью выделения пациентов с высокой вероятностью положительного эффекта проводимой предоперационной химиотерапии у пациентов с НМРЛ.

Результаты исследований могут быть использованы как основа формирования более эффективных лечебных подходов к пациентам НМРЛ III стадии в комбинированном лечении.

### **Публикации и апробация работы**

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 2 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ (Вопросы онкологии, 2010, 2014). Материалы исследования доложены и обсуждены на научно-практической конференции, посвященной 70-летию Ставропольского краевого клинического онкологического диспансера (Ставрополь, 2015), XXII всероссийской конференции молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы патофизиологии-2016» (Санкт-Петербург, 2016), XIV ежегодной научно-практической конференции «Актуальные

вопросы торакальной хирургии, онкологии и бронхологии» (Санкт-Петербург, 2016).

Апробация работы состоялась на совместном заседании кафедр госпитальной хирургии и онкологии с курсом ПДО Ставропольского государственного медицинского университета (Ставрополь, 2016).

## ГЛАВА 1.

### **Немелкоклеточный рак легкого: ангиогенез, современные подходы к лечению, факторы прогноза и эффективности лечения.**

#### **(обзор литературы)**

#### **1.1 Рак легкого: эпидемиология и этиология заболевания**

Рак легкого является одним из наиболее распространенных в мировой популяции злокачественных заболеваний. Ежегодно раком легкого в мире болеет более 1 миллиона человек, что составляет 12% от числа всех выявляемых злокачественных заболеваний. Рак легкого является одной из важнейших проблем современной онкологии, что обусловлено неуклонным ростом заболеваемости, высокими показателями смертности, большими экономическими затратами на лечение. Общая 5-летняя выживаемость не превышает 10-20% даже при использовании всего современного арсенала лечебных методов [24, 28, 29, 35].

Стремительный рост заболеваемости раком легкого приобретает характер эпидемического явления, в связи с чем его профилактика, своевременная диагностика и лечение являются не только медицинской, но и социальной проблемой [24].

Более чем в 35 странах мира рак легкого является одной из основных причин смерти от злокачественных новообразований мужчин среднего и пожилого возраста. Около 60% больных среди первично выявленных пациентов имеют местно-распространенные стадии заболевания. В России рак легкого занимает первое место в структуре заболеваемости населения злокачественными новообразованиями (15%) и смертности от них (21%) [24, 35].

В настоящее время известно большое количество агентов, вызывающих генетическое повреждение клеток и их неопластическую трансформацию. Их можно разделить на следующие категории: химические канцерогены, радиация, онкогенные вирусы.

Причин возникновения рака легкого много, они носят как экзогенный, так и эндогенный характер. Однако решающее значение имеют экзогенные факторы: курение табака, загрязнение окружающего воздушного бассейна канцерогенными веществами и радиоактивными изотопами - как в результате радиоактивного заражения, так и естественного природного изотопа газа радона, имеющего почвенное происхождение и заполняющего подвалы домов. Урбанизация, рост числа промышленных предприятий приводят к загрязнению канцерогенными веществами (3,4-бензпирен, бензантрацен, асбест, никель, каменноугольную пыль, пары ртути, иприт и т.д.) почвы, воды, атмосферного воздуха [4, 8, 12].

Курение табака опасно тем, что в результате высокой температуры зажженной сигареты происходит образование канцерогенных веществ (в частности, бензпирена и бензантрацена), а также большого числа частиц копоти (до 1 миллиона от одной сигареты), которые действуют на реснитчатый эпителий слизистой бронхиального дерева, приводя к его гибели. Большую роль в мутагенном эффекте ДНК и РНК, хромосомного аппарата клеток играет радиоактивный изотоп - полоний-210 с длительным периодом полураспада, который при курении табака переходит в дым и надолго задерживается в организме. Синергизм действия бензпирена и полония-210 быстрее приводит к раковому перерождению клеток. Отмечена корреляция между заболеваемостью раком легкого и курением табака [3, 19, 20].

## **1.2. Молекулярная биология канцерогенеза**

Канцерогенез – многостадийный процесс, который является результатом взаимного воздействия на человека различных факторов, как экзогенных (факторы окружающей среды, курение), так и эндогенных (генетических, гормональных, иммунологических), и их взаимодействия [4, 12, 26].

В основе данного процесса лежит накопление клетками различных генетических изменений, приводящих к злокачественной трансформации.

Малигнизация нормальных клеток является следствием каскадного накопления в их геноме различных нарушений [4, 39].

Известно, что основными мишенями генетического воздействия при опухолевой трансформации являются два класса нормальных регуляторных генов: протоонкогенов-промоторов (активаторы) и генов-супрессоров опухолевого роста (антионкогенов). К третьему классу генов, также имеющих важное значение в канцерогенезе, относят гены, контролирующие запрограммированную гибель клеток, апоптоз [4].

Ген *p53* является единственной, наиболее частой мишенью для генетических повреждений при канцерогенезе у человека. Его гомозиготная утрата обнаружена в 70% случаев рака толстой кишки, в 50% карцином легкого и молочной железы. Ген *p53* транскрибируется и транслируется в клетке на постоянном уровне, однако сам белок быстро подвергается убиквитин-зависимой деградации в протеосомах [4, 34, 39].

Воздействие на клетки генотоксических факторов (таких как ионизирующее излучение, ультрафиолетового излучения или некоторые химические агенты), гипоксии, теплового шока, уменьшение пула нуклеозидтрифосфатов, а также экспрессия некоторых клеточных и вирусных онкогенов вызывает активацию *p53*. Активация осуществляется, главным образом, на посттрансляционном уровне, за счет замедления деградации и конформационной перестройки молекулы белка, приводящей к повышению ее функциональной активности [42, 47, 50, 113].

Индукция *p53* приводит к задержке клеточного цикла или апоптозу. *P53* способен активировать транскрипцию ряда генов, продукты которых способствуют подавлению клеточного цикла (*p21<sup>WAF1</sup>*, *GADD45*, *14-3-3-sigman B99*), или участвуют в апоптозе (*BAX*, *AP01*, *KILLER/DR5*, *IGF-BP3*, группа *PIG* и *p85*), а также генов, кодирующих ингибиторы ангиогенеза и другие секретлируемые факторы (*Tsp1*, *BAI1*, *CD-AiF*, *Betta-ингибин* и некоторые другие) [42, 50, 57, 59, 60, 62, 114]. Кроме того, *p53* способен

репрессировать транскрипцию большого числа генов, среди которых BCL2 и RELA, продукты которых играют роль ингибиторов апоптоза [4, 62].

Повреждения гена p53 имеют важное значение при развитии целого ряда опухолей, в том числе рака легкого. Так, 50-80% больных раком легкого несут мутации данного гена. Изменения в структуре p53 обнаружены на разных стадиях развития рака легкого, а также в пренеопластических поражениях легких.

Мутации в гене p53, обнаруживаемые при раке легкого, включают точечные замены (нонсенс и миссенс мутации), делеции и нарушения сплайсинга. Наиболее частым типом нуклеотидных замен, наблюдаемых при раке легкого, являются G-T транзиции, в отличие от других опухолей человека, где чаще встречаются G-A замены [4, 12, 18]. Такой тип замен ассоциирован со специфическим мутагеном - бензпиреном, содержащимся в табачном дыме, тогда как другие агенты вызывают другие варианты точечных мутаций. Кроме того, была обнаружена достоверная корреляция между частотой мутаций, сроками и интенсивностью курения у исследованных пациентов [20]. Способность избегать программированной смерти в ответ на апоптотические стимулы (например, повреждение клеточной ДНК) является важной чертой опухолевых клеток. Ключевыми участниками апоптотического пути являются белки, относящиеся к семейству Bcl. Проведенные исследования показывают, что нарушение уровня экспрессии белков данного семейства могут играть важную роль в патогенезе РЛ. В этом отношении лучше всего изучен протоонкоген bcl-2, продукт которого обладает антиапоптотической активностью. Использование иммуногистохимических методов позволило выявить экспрессию данного белка в 75-95 % случаев мелкоклеточного рака легкого и в 10-35 % НМРЛ [19, 20, 34, 39, 43, 47].

### **1.3. Современные возможности хирургического лечения рака легкого**

Общеизвестно, что прогноз при раке легкого, как и при опухолях других локализаций, зависит от своевременного выявления,

гистологического типа опухоли, а также радикальности лечения. В настоящее время существующие методы консервативной терапии рака легкого недостаточно эффективны. Использование лучевого метода у больных с местно-распространенным процессом незначительно повышает показатели выживаемости [17, 27, 29], а объективный эффект, достигаемый при использовании современных схем химиотерапии, включающей препараты платины, этопозиды, винорельбина, гемцитабина, таксанов, как правило, не превышает 20-30 %, поэтому ведущим методом лечения рака легкого остается оперативное вмешательство [1, 5, 13-15].

В лечении больных НМРЛ легкого I-II стадии методом выбора является хирургический, который в большинстве случаев позволяет добиться длительной ремиссии заболевания. В то же время, у 60-70 % пациентов при первичном обращении диагностируется III стадия процесса, когда одно только хирургическое лечение носит условно-радикальный характер. Пятилетняя выживаемость больных раком легкого III стадии после хирургического лечения составляет 16-28 % [2, 11, 14, 15].

Несмотря на определенные успехи в диагностике и лечении опухолей данной локализации, результаты, в целом, остаются малоутешительными. Только своевременно выполненная операция позволяет рассчитывать на выздоровление [24, 29, 32, 35, 36].

Большинство авторов отмечают, что основной контингент больных раком легкого имеет опухоли IIБ-IIIА стадии [2, 6, 11, 14, 15].

С развитием анестезиологии и представлений о регионарном метастазировании рака легкого стало возможным выполнение расширенных и комбинированных операций [13, 15, 31, 36, 115].

Достигнутые успехи в торакальной хирургии разрешили техническую сторону оперативного лечения рака легкого. Более чем шестидесятилетний опыт его использования позволяет успешно решать вопросы, связанные с расширением технических и возрастных границ. Однако до сих пор возможности хирургического лечения ограничены из-за низкой

операбельности и резектабельности больных раком легкого, которые, по литературным данным, колеблются всего от 20 до 30,7 % [11, 13, 36].

Истинная доля выполняемых радикальных операций оказывается еще более низкой, если учесть, что немалое их число производится у больных с нераспознанными метастазами в отдаленные органы или ткань другого легкого [6, 7, 11].

Эффективность хирургического лечения больных раком легкого в значительной степени снижается в результате развития рецидивов, метастазов в отдаленные органы в течение первых 2-3 лет после операции. Значительная часть больных раком легкого (более 50 %) умирает в первые два года после операции, что позволяет говорить о нерадикальном характере проведенного хирургического лечения.

Ряд хирургов рекомендуют оперировать больных только при I и IIa стадии заболевания. Тем не менее, при отсутствии четких диагностических критериев, на основании которых можно было бы установить радикальность операции или обнаружить неманифестированные метастазы в отдаленные органы, оперативное лечение следует предлагать каждому заболевшему, общее состояние которого и распространенность опухолевого процесса позволяют выполнить операцию [35, 37].

Р.О. Гагуа (2000) отмечает, что даже при местно-распространенном раке легкого единственным методом, дающим надежду на продление и улучшение качества жизни больных, является операция, поэтому можно полностью разделить мнение тех исследователей, которые считают, что в определении показаний и противопоказаний к хирургическому лечению подразумевается не целесообразность операции, а возможность ее выполнения. Характерной особенностью местно-распространенного рака легкого являются часто встречающиеся осложнения: распад опухоли, обструктивный пневмонит, кровохарканье, кровотечение, гнойная интоксикация. Для этой категории больных хирургическое лечение является методом выбора, который устраняет угрозу летального кровотечения,

создавая возможность для последующего проведения химиолучевой терапии [11, 32].

Основным критерием эффективности проведенного оперативного лечения больных раком легкого является продолжительность жизни. Известно, что нелеченные больные III стадии заболевания не переживают трех лет [8, 24].

В настоящее время установлено, что свыше 1 года живут только 17 % больных плоскоклеточным раком легкого III стадии, а свыше 2 лет – всего лишь 5 %. Средняя продолжительность жизни после пробных торакотомий составляет 5 месяцев, реже – 7-15 месяцев. Трехлетняя выживаемость составляет 5 %. Не вызывает сомнения, что при раке легкого первые 3 года после операции являются критическим сроком, так как более 70-80 % больных, переживающих этот, срок живут более 5 лет [35].

Продолжительность жизни больных НМРЛ после хирургического лечения зависит от многих факторов. Прежде всего, основными биологическими детерминантами, ответственными за прогноз после радикальной операции, являются размер первичной опухоли и степень дифференцировки опухолевых клеток [11, 13, 15, 17, 35].

Доказано, что гистологическая структура опухоли, определяющая интенсивность ее локального роста и склонность к метастазированию, оказывает существенное влияние на отдаленные результаты хирургического лечения. Общеизвестно, что из трех основных гистологических форм лучшие результаты после радикальной операции отмечены при плоскоклеточном раке [14, 35].

Считается, что аденокарцинома по степени злокачественности занимает промежуточное положение между плоскоклеточным и мелкоклеточным раком [14]. В.И. Чиссов и соавторы (2000) отмечают, что при плоскоклеточном раке и аденокарциноме II стадии различий в выживаемости не отмечено, в то время как результаты хирургического лечения при наличии IIIA стадии свидетельствуют о более благоприятном

его течении при плоскоклеточном раке (3-летняя выживаемость –  $40,7 \pm 9,1$  %) [35].

Вместе с тем, ряд авторов считают, что гистологический тип немелкоклеточного рака легкого не оказывает существенного влияния на отдаленные результаты лечения [41].

Трехлетняя выживаемость после хирургического лечения больных НМРЛ в среднем составляет: при  $N_0$  – 62 %,  $N_1$  – 43 %,  $N_2$  – 31 %, а при  $T_2N_0$  – 34 %,  $T_2N_2$  – 15,2 %,  $T_3N_2$  – 11,7 %. Только у 10-20 % больных опухоль диагностируют в операбельной стадии [2, 11, 17].

Основным критерием эффективности хирургического лечения больных раком легкого является продолжительность жизни и 5-летняя выживаемость. Совокупная статистика данных многочисленных авторов показывает, что, несмотря на совершенствование хирургического метода, этот срок переживает не более 20-30 % радикально оперированных больных и заметной тенденции к улучшению этих результатов не наблюдается [33, 35].

Вместе с тем, статистика 5-летней выживаемости при III стадии рака легкого (до 25-30 %) подтверждает возможность продления жизни и клинического излечения именно благодаря выполнению комбинированно расширенных операций с обязательной медиастинальной лимфаденэктомией. Очевидно, что анализ современных тенденций, а также возможностей совершенствования хирургии местно-распространенного рака легкого, позволит улучшить результаты «агрессивного» хирургического метода. Так, пятилетняя выживаемость после хирургического лечения больных III стадией составляет 16-28 % [14, 31].

Термин «расширенная», а в иностранной литературе обозначаемая как полная медиастинальная лимфдиссекция - Complete mediastinal lymph node dissection (CMLND), указывает, что вся ипсилатеральная клетчатка с лимфатическими лимфоузлами удалена на уровнях, обозначенных исследователями. Термин сверхрасширенной операции, в иностранной литературе - радикальной лимфдиссекции (Radical lymph node dissection)

соответствует удалению всей как ипсилатеральной, так и контралатеральной или надключичной клетчатки с лимфоузлами на уровнях, определенных авторами [115-116].

В результате многочисленных исследований доказаны преимущества систематической ипсилатеральной медиастинальной лимфдиссекции перед типичными операциями по медиане выживаемости (59 и 34 месяца  $P=0.00001$ ), 5-летней выживаемости от I (82,16 и 57,49 %) до IIIA (26,98 % и 6,18 %) стадии [111-115]. Предлагаемые объемы лимфдиссекции от ипсилатеральной до билатеральной [166] со стернотомическим доступом и надключичной лимфдиссекция [137].

С развитием анестезиологии стало возможным выполнение комбинированных операций. Показанием к комбинированным операциям служит распространение опухоли по главному бронху до бифуркации трахеи, прорастание ее в грудную стенку, пищевод, диафрагму, перикард и предсердие, верхнюю полую вену [14, 15, 35, 173, 176].

Наилучшая пятилетняя выживаемость (28-36%) после комбинированных операций отмечена у пациентов с плоскоклеточным раком и с N(0-1) [176]. К факторам неблагоприятного прогноза следует отнести неплюскоклеточный подтип опухоли, глубокую опухолевую инвазию с деструкцией ребер, инвазию мышечного слоя диафрагмы, печени и метастатическое поражение внутригрудных лимфоузлов N2-3 [14, 35].

Таким образом, расширенный и расширенно-комбинированный характер операции с систематической лимфдиссекцией, выполняемый больным, является обязательной частью лечения рака легкого. Целесообразность таких операций длительное время обсуждается в литературе, однако, хирургическая тактика по отношению к больному раку легкого с метастазами в лимфатические узлы средостения или переходом опухоли на соседние анатомические структуры (комбинированные операции) окончательно не определены.

В лечении больных немелкоклеточным раком легкого I-II стадии ведущим остается хирургический метод. Однако у 60-70 % больных при первичном обращении диагностируется III стадия заболевания, при которой изолированное хирургическое лечение носит условно-радикальный характер. Среди оперируемых больных НМРЛ основную часть составляют пациенты III стадии [14, 15].

Хирургические вмешательства выполняются, как правило, в объеме сложных и травматичных, расширенно-комбинированных пневмонэктомий. Они характеризуются, сравнительно с операциями при I-II стадии, большей летальностью и выраженным последующим прогрессированием опухоли. Как следствие, это приводит к сравнительно низким отдаленным результатам, что вообще дает основание обсуждать показания к хирургическому лечению при данной распространенности процесса, и вызывает наибольшие трудности при выборе оптимального метода лечения [14, 15, 23, 27, 29, 32, 37].

Анализ неудач хирургического лечения показал, что наиболее частой их причиной становятся метастазы и рецидивы при нерадикально удаленных опухолях, наличие микрометастазов в регионарных лимфоузлах и пограничных тканях, возможная интраоперационная диссеминация опухолевых клеток.

Увеличение объема оперативных вмешательств путем выполнения расширенных и комбинированных операций не приводит к существенному улучшению отдаленных результатов хирургического лечения рака легкого.

Это диктует необходимость развития комбинированного метода лечения с рациональным сочетанием всех видов противоопухолевого воздействия, включая неоадьювантную химиотерапию.

### **1.3.1. Осложнения хирургического лечения рака легкого**

Операции на легких сопряжены с высочайшим риском развития как интраоперационных, так и послеоперационных осложнений. Существенное влияние на частоту и характер интра- и послеоперационных осложнений

оказывают объем оперативного вмешательства, возраст и связанные с ним сопутствующие заболевания.

По данным М.И. Давыдова и Б.Е. Полоцкого, послеоперационные осложнения развились у 302 (26,4 %) из 1145 оперированных больных НМРЛ: после пневмонэктомии – у 31,3 %, лобэктомии – у 26,1 %, экономной резекции – у 18,4% и пробной торакотомии – у 11,6 % [13,14].

Особое место среди осложнений у больных НМРЛ занимает несостоятельность швов культи бронха. Это осложнение признано считается одним из самых опасных. Высокая летальность после развития постпневмонэктомической бронхоплевральной фистулы определяется тем, что к тяжести состояния больного, обусловленной исходным заболеванием и самой пневмонэктомией, присоединяется дыхательная недостаточность и интоксикация, связанная с развитием эмпиемы плевры. Если больной не погибает в ближайшее время после возникновения несостоятельности швов культи главного бронха, то формируется стойкий бронхоплевральный свищ, выстланный эпителием слизистой бронха и не имеющий тенденции к заживлению [22, 27, 32].

Возможно развитие хронической эмпиемы плевры, поддерживаемой свищом, приводящей больного к гнойно-резорбтивному истощению, сепсису, амилоидозу. Непосредственной причиной смерти у ряда больных с несостоятельностью бронхиальных швов становится аррозивное кровотечение из культей сосудов корня легкого [7, 9, 10, 187].

Анализ причин летальности после хирургического лечения рака легкого выявил различия в зависимости от объема оперативного вмешательства: после пневмонэктомий на первом месте находятся бронхиальный свищ и эмпиема плевры, а после лобэктомий – пневмония, на втором - сердечно-легочная недостаточность и бронхиальный свищ [35].

#### **1.4. Комбинированное лечение больных раком легкого**

В настоящее время считается перспективным применение комбинированных методов лечения рака легкого. Это сочетание

радикального хирургического вмешательства с лучевой и/или лекарственной противоопухолевой терапией [9, 10, 35].

В комбинированном лечении НМРЛ достаточно широкое применение получила лучевая терапия. Исследования указывают на целесообразность применения послеоперационной лучевой терапии при наличии метастазов в лимфатических узлах корня легкого и средостения. Лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 40-60 Грей увеличивает 5-летнюю выживаемость больных НМРЛ в среднем до 25 - 30 % по сравнению с хирургическим методом лечения [4, 10, 174].

### **1.5. Неoadьювантная химиотерапия в комбинированном лечении рака легкого**

Химиотерапию как компонент комплексного лечения применяют в пред- и послеоперационном периодах. Эффективность химиотерапии рака легкого в значительной степени зависит от гистологической структуры опухоли [28, 39]. Учитывая неудовлетворительные результаты выживаемости после адьювантной полихимиотерапии у больных НМРЛ, была предложена неoadьювантная химиотерапия (НХТ) как альтернатива при резектабельных формах немелкоклеточного рака легкого III стадии [17, 25, 30].

У пациентов, имеющих IIIA стадию НМРЛ целесообразна комбинированная тактика с предоперационной индукционной (неoadьювантной) полихимиотерапией (не менее двух курсов), в задачу которой входит резорбция основного и локорегионарных очагов опухолевого поражения, а также девитализация отдаленных субклинических метастазов [22]. Кроме того, была доказана более высокая эффективность предоперационной химиотерапии в улучшенной доставке препарата к клеткам опухоли через неповрежденные сосуды [162, 163].

Эффективность НХТ в стадии IIIA с N2 была проверена во II фазе в более чем 25 исследованиях. Эти исследования различаются по нескольким факторам, включая постхирургическое стадирование лимфоузлов

средостения, наличие лучевой терапии, применение химиотерапевтических агентов и определение резектабельности. Из-за этих особенностей возникают трудности в интерпретации законченных исследований, требующие дальнейшего изучения [22, 162].

По данным D.E. Van Raemdonck, среди 1000 пациентов, включенных во II фазу исследований, у 62 % выявлен ответ на химиотерапию. Из 55 % пациентов, подвергнутых торакотомии, у 49,1 % выполнены радикальные вмешательства. Медиана выживаемости составила 16,5 месяцев, а 5-летняя выживаемость у пациентов с объективным эффектом составила 30 % (50 % - с полным эффектом) [163].

Предоперационная химиотерапия применяется, в основном, в операбельных случаях и используется для предупреждения дальнейшего распространения опухоли в ходе хирургического вмешательства. При опухолях, находящихся на грани операбельности, химиотерапия в предоперационном периоде, действуя на более чувствительные клетки периферии опухоли, уменьшает специфическую инфильтрацию и этим создает больше предпосылок к радикальному вмешательству [17, 22].

За последние 10 лет практически не появилось новых противоопухолевых средств, которые имели бы явные преимущества перед существующими [14, 17].

Значительная эффективность индуктивной химиотерапии доказана в двух рандомизированных исследованиях III фазы, результаты которых выявили 2-х кратное увеличение выживаемости по сравнению с только хирургическим методом. Оба исследования были недавно обновлены, и подтверждено преимущество комбинированного метода лечения [162].

При лечении пациентов НМРЛ со стадией IIIA тремя предоперационными циклами цисплатина, этопозида, циклофосфида по сравнению с только хирургическим методом оказалось, что медиана выживаемости оказалась больше в группе с НХТ в сравнении с контрольной группой [25, 120].

Исследование, проведенное National Cancer Institute, определило эффективность пред- и послеоперационной химиотерапии цисплатином и этопозидом. Группа контроля получала предоперационную лучевую терапию. У пациентов контрольной группы, получавших индуктивную химиотерапию, выявлено увеличение выживаемости [23, 67].

Таким образом, по данным большинства исследователей, химиотерапия индукции улучшает выживание, особенно у пациентов с объективным эффектом после химиотерапии.

#### **1.6. Факторы прогноза и эффективности лечения при раке легкого**

В настоящее время не подлежит сомнению тот факт, что гистологическая форма опухоли и стадия заболевания являются основными прогностическими критериями течения рака легкого. Однако знание клинико-патологических параметров не всегда позволяет сделать точный прогноз. 15-20% больных с I стадией НМРЛ, имеющих в целом благоприятный прогноз, умирают в результате прогрессии заболевания, несмотря на использование современных методов лечения [13].

По данным И. Б. Зборовской, выявление пациентов, имеющих плохой прогноз течения данного заболевания представляется крайне важным, так как своевременная регистрация признаков рецидивирования и метастазирования и применение более агрессивных методов лечения способны улучшить выживаемость таких пациентов. В настоящее время показано, что использование ряда биологических маркеров может существенно повысить точность индивидуального прогнозирования течения рака легкого [18, 19].

#### **1.7. Биологические механизмы прогрессии опухоли, ангиогенез, значение ростовых факторов.**

В настоящее время гипотеза о том, что рост опухолей и возникновение метастазов зависят от образования новых кровеносных сосудов, в значительной степени подтверждена последними открытиями в

области молекулярных и клеточных процессов, участвующих в ангиогенезе опухолей [3, 21, 34, 38, 43, 47].

Установлено, что развитие злокачественных опухолей проходит четыре основные фазы развития: малигнизацию клеток-мишеней (так называемую трансформацию), рост «трансформированных» клеток, местную инвазию и развитие отдаленных метастазов. В 70-х гг. прошлого века в работах Д. Фолкмена было показано, что в культуре тканей, т.е. при отсутствии васкуляризации, опухолевые клетки могут вырастать до узелков диаметром до 2 мм. При имплантации таких узелков в ткани и при наличии кровоснабжения из окружающих тканей по капиллярам, врастающим в опухоль, они начинают прогрессировать дальше [4, 43, 47].

В настоящее время известно, что индукцию ангиогенеза вызывает изменение баланса между проангиогенными и антиангиогенными молекулами (стимуляторы и ингибиторы ангиогенеза) (табл.1), которые служат посредниками основных этапов ангиогенеза и влияют на функции различных типов клеток [4, 76, 83].

Установлено, что процесс ангиогенеза состоит из нескольких последовательных этапов. Локальное разрушение базальных мембран, окружающих капилляры следует за инвазией окружающей стромы в подлежащие эндотелиальные клетки под контролем ангиогенных стимуляторов. В последующем происходит миграция эндотелиальных клеток, которая сопровождается их пролиферацией и организацией в трехмерные структуры, формируя сеть новых кровеносных сосудов, т.е. способствует васкуляризации [38, 83, 85, 88, 95].

Ангиогенез характерен не только для опухолевого роста, но и для процессов неоваскуляризации в здоровом организме. Опухолевым клеткам свойственна постоянная экспрессия индукторов ангиогенеза в окружающую среду, в то же время здоровые клетки выделяют их в период эмбриогенеза, также при репарации тканей и заживлении ран. Исследование связи между уровнем ангиогенных факторов, ростом и

метастазированием злокачественных опухолей важно для понимания механизма опухолевого процесса.

Таблица 1

<b>Стимуляторы ангиогенеза</b>	<b>Ингибиторы ангиогенеза</b>
Фактор роста фибробластов (FGF)	Ангиостатин
Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)	Эндостатин
HGF	Тромбоспондин
Фактор роста тромбоцитов	Тропонин I
Трансформирующий фактор роста-а	Вазостатин
Трансформирующий фактор роста-в	Фибронектин
Фактор роста гепатоцитов	Ингибиторы ферментной активности
Инсулиноподобный фактор роста	Ингибиторы тканевых металлопротеиназ
Интерлейкин-8	Ингибитор активатора плазминогена
Ферменты	Интерлейкин-12
Ангиогенин	Тромбоцитарный фактор- 4
Простогландины E <sub>1</sub> , E <sub>2</sub>	Молекула экстрацеллюрного матрикса
Фоллистатин	
Гемопоэтические факторы роста	Эстрогены

Ведущую роль в регуляции неоангиогенеза, сопровождающего рост опухоли и ее метастазов, по-видимому, играют многие ростовые факторы, среди которых наиболее важными являются фактор роста эндотелия сосудов (VEGF – vascular endothelial growth factor) и фактор роста фибробластов (FGF – fibroblast growth factor) [38, 80-83, 85, 90, 92].

### **1.7.1. Фактор роста фибробластов.**

Фактор роста фибробластов (FGF) относится к семейству гепаринсвязывающих факторов. В настоящее время семейство FGF включает 19 различных белков. Первоначально были охарактеризованы две формы: кислая FGF-1 (aFGF) и основная FGF-2 (bFGF). Формы aFGF и bFGF

являются продуктами различных генов и имеют до 53 % аминокислотных гомологии.

Молекула кислой формы FGF представлена простой полипептидной цепью с молекулярной массой 16800 дальтон. Молекулярная масса различных форм bFGF колеблется от 16800 до 25000 дальтон. Функциональных различий между молекулярными формами не найдено.

Биологическая активность FGF разнообразна. Этот ростовой фактор является митогеном для различных клеток нейроэктодермального и мезенхимального происхождения, потенциальным митогеном и стимулятором ангиогенеза, кроме того, поддерживает и стимулирует дифференцировку клеток различных нейрональных типов *in vivo* и *in vitro*. Помимо основной и кислой форм FGF, семейство включает онкобелки: int-2 (FGF-3) и hst (FGF-4), а также FGF-5, фактор роста кератиноцитов и фактор роста эндотелия сосудов. FGF-3 и FGF-4 тесно взаимосвязаны с bFGF, который сам, вероятно, может быть потенциальным онкогеном [3, 102, 108].

FGF-2 способен действовать внутриклеточно как активатор пролиферации. Экспериментальные данные, полученные при использовании иммунофлюоресцентной микроскопии, показывают, что внутриклеточный FGF-2 транслоцируется в ядро и аккумулируется в ядрышке, где он непосредственно стимулирует транскрипцию рибосомальных генов.

FGF связывается с цепями гепарин-сульфата протеогликанов, что, вероятно, является необходимым этапом для того, чтобы FGF мог активировать свой рецептор FGF на клеточной поверхности. Белок синдекан представляет связанный FGF рецептору, стимулирующему пролиферацию.

Экспрессия bFGF определяется в 70 % случаев НМРЛ, связь между его экспрессией и прогностической значимостью противоречива [121, 129].

На эпидермоидных карциномах легкого было показано, что совместная экспрессия VEGF и bFGF связана с увеличением неоваскуляризации опухоли. В исследованиях *in vitro* обнаружена возможность синергизма между VEGF и bFGF в индукции ангиогенеза [31, 50, 108].

### 1.7.2. Фактор роста эндотелия сосудов

VEGF был открыт как неидентифицированный, полученный из опухоли фактор, увеличивающий проницаемость микрососудов (так называемый сосудистый фактор проницаемости – VPF). Позднее было установлено, что существует секретируемый белок, обладающий избирательной митогенной активностью в отношении культур эндотелиальных клеток, названный как фактор роста эндотелия сосудов – VEGF. В настоящее время является общепризнанным, что фактор роста эндотелия сосудов и сосудистый фактор проницаемости представлены единым белком, названным впоследствии VEGF [77, 78, 80, 81, 82, 85]. VEGF является гепарин-связывающим белком с молекулярной массой 45000 дальтон, содержащий 26 аминокислот.

Ген VEGF представлен 8 экзонами. VEGF является димером и существует в четырех изоформах, полученных с помощью альтернативного сплайсинга транскриптов первичной мРНК: VEGF (121), VEGF (165), VEGF(189), VEGF (205), в соответствии с количеством аминокислот, входящих в состав полипептида. Пятая изоформа VEGF (145) находится в клетках карциномы женского репродуктивного тракта и клетках плаценты [74, 78, 156, 159].

VEGF оказывает митогенные эффекты на эндотелиальные и моноцитарно-макрофагальные клетки, так как на поверхности этих клеток присутствуют специфические рецепторы к нему. VEGF вызывает миграцию эндотелиальных клеток, инвазию в коллагеновый гель и образование стойких трубчатых структур [38, 80-85].

Ключевую роль в стимуляции ангиогенеза играет VEGF-A (изоформа 165), так как он связывается и активирует два тирозинкиназных рецептора на эндотелиальных клетках: VEGFR1 и VEGFR2. Связывание с лигандом способствует димеризации рецепторов, приводящей к их фосфорилированию по специфическим тирозинам внутриклеточного домена, которое и запускает каскад реакций сигнального пути VEGFA/VEGFR. Эндотелиальные клетки

начинают пролиферировать, формировать капиллярную сеть и вращать в ткань опухоли. В результате обеспечивается кровоснабжение опухоли и исчезает ограничение ее роста (рис. 1).

Важной характеристикой VEGF является его способность повышать проницаемость сосудов. Проницаемость под действием данного ростового фактора увеличивается в 50 000 раз больше, чем под действием гистамина, являющегося стандартом для оценки степени проницаемости.

Таким образом, VEGF-опосредованное повышение проницаемости позволяет белкам диффундировать в межклеточную среду, куда и мигрируют эндотелиальные клетки [21, 38, 72, 80-85].

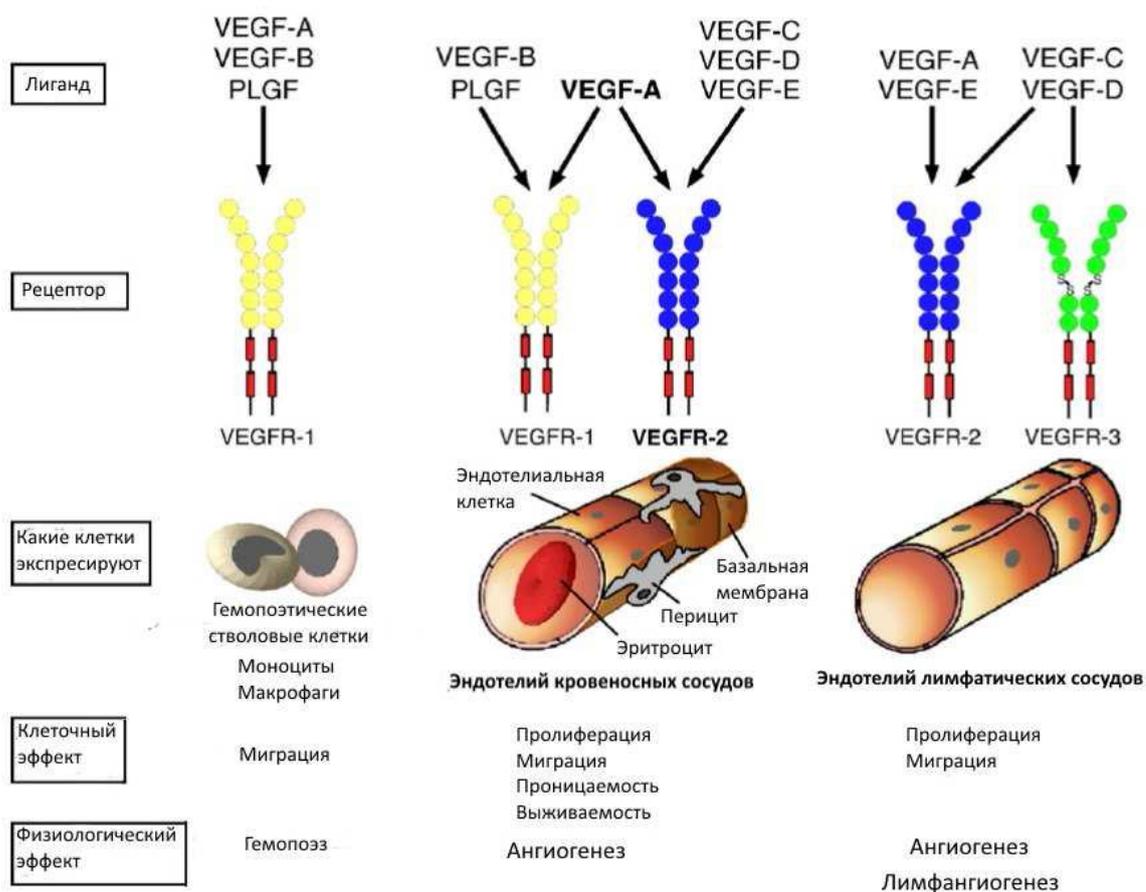


Рис. 1. Факторы семейства VEGF и их рецепторы [105].

Экспрессия VEGF характерна и для нормальных тканей, в том числе для легких, почек, сердца, надпочечников, а в меньшей степени для тканей

печени, селезенки, слизистой оболочки желудка. Необходимо отметить, сосудистый эндотелий вышеперечисленных тканей в большинстве случаев находится в спящем состоянии, т.е. VEGF в них неактивен [4, 21].

Кроме индукции ангиогенеза в опухолях, VEGF выполняет ряд других функций, способствующих распространению опухолевого процесса, в частности повышает проницаемость сосудов опухоли, индуцирует сериновые протеазы, ингибирует апоптоз эпителиальных клеток и подавляет созревание дендритных клеток [38, 178].

Повышение уровня растворимых форм VEGF выявлено в сыворотке крови большинства онкологических больных, особенно в диссеминированной стадии и при метастазировании опухоли. Установлено наличие корреляции между концентрацией VEGF в сыворотке крови и развитием метастазов, а также неблагоприятным течением заболевания у пациентов с различными формами солидных опухолей, в частности у больных с мелкоклеточным раком легкого и НМРЛ [178].

Можно предположить, что уровень VEGF следует рассматривать как диагностический и прогностический показатель. Результаты многочисленных клинических исследований подтверждают эту точку зрения. Обнаружена высокая корреляция между уровнем VEGF в сыворотке крови и продолжительностью жизни больных с эпителиальными опухолями яичника. Также выявлена зависимость степени васкуляризации опухоли от уровня VEGF в сыворотке крови у больных раком молочной железы [38, 182, 184, 189].

Транскрипция VEGF находится под негативным контролем p53 и существенно повышена в опухолях, имеющих мутации данного гена. В ряде исследований было показано, что повышенный уровень экспрессии VEGF коррелирует с высокой плотностью капиллярной сети опухолевого узла, поздними стадиями заболевания, поражением регионарных лимфатических узлов и, как следствие этого, с низкой постоперационной выживаемостью больных НМРЛ [167-170].

В то же время существуют противоположные данные, свидетельствующие об отсутствии взаимосвязи между уровнем экспрессии VEGF и выживаемостью пациентов с НМРЛ [18].

### **1.7.3. VEGF и FGF – факторы прогноза при немелкоклеточном раке легкого.**

Изучение ростовых факторов (VEGF и FGF) в качестве факторов прогноза при немелкоклеточном раке легкого проводили многие исследователи.

По данным японских авторов (Akinori Iwasaki с соавторами), исследовавших 71 пациента с НМРЛ, высокие уровни VEGF и FGF коррелировали с неблагоприятным прогнозом и худшими показателями выживаемости, причем, достоверно более высокие уровни ростовых факторов наблюдались у больных с метастатическим поражением лимфоузлов [108].

Brattstrom D. с соавт. проанализировали 460 образцов сыворотки пациентов с НМРЛ в дооперационном периоде, во время химиотерапии и после нее с целью установления роли VEGF и FGF как маркеров эффективности лечения. Оказалось, что высокие уровни FGF и VEGF коррелировали с более плохим прогнозом и низкой выживаемостью у пациентов с нормальным уровнем тромбоцитов [52-54].

К аналогичному выводу пришли Kido и соавторы, установив значительные различия в сывороточных уровнях VEGF у респондеров и нон-респондеров на лучевую терапию у больных раком легкого, в то же время не выявили существенных различий в уровне VEGF до начала терапии [175].

Ueno и соавторы исследовали 60 пациентов с НМРЛ и 46 больных с мелкоклеточным раком легкого. У больных с НМРЛ не было обнаружено достоверных различий между уровнями VEGF у респондеров и нон-респондеров, однако у респондеров с мелкоклеточным раком легкого отмечены более высокие уровни bFGF, которые коррелировали с лучшей выживаемостью. Уровни bFGF у больных со всеми гистологическими

типами опухоли были значительно выше, чем у здоровых лиц. Уровень bFGF не различался у пациентов с различными стадиями НМРЛ, в то же время при мелкоклеточном раке легкого у респондеров (химио- и/или лучевая терапия) уровни bFGF были значительно выше, чем у нон-респондеров [121].

По данным А.В. Алистратова и соавторов, проводивших эксперименты на 43 мышях линии C57/BL6, которым в бедренную мышцу перевивали клетки карциномы 3LL, наблюдалось повышение уровня VEGF в динамике роста опухоли. Причем линейная зависимость уровня VEGF от объема опухоли сохранялась до 33-х суток, дальнейший рост опухоли (44-сутки) не сопровождался повышением VEGF, что свидетельствует об «эволюции» характера зависимости уровня VEGF от объема опухоли.

Интерес представляет тот факт, что линейные зависимости уровней VEGF на 25-е и 33-е сутки эксперимента были в меньшей степени связаны со значениями объемов метастатических поражений легких, чем в случае зависимости уровня этого фактора от объема опухоли, что свидетельствует о том, что первичная опухоль доминирует в продукции VEGF по сравнению с метастатическим процессом в легких [3].

Установлено, что опухоли с повышенной экспрессией p53 имели также значительно повышенный уровень экспрессии VEGF и IL-8 и более высокое число сосудов в опухоли. Как правило, у больных с повышенной патологически измененной экспрессией p53 в ткани опухоли имелись метастазы в средостении и отдаленных лимфоузлах, у таких больных были значительно более короткими безрецидивный промежуток и продолжительность жизни. Значительные различия в выживаемости были обнаружены также у больных с высокой и низкой экспрессией VEGFR и IL-8 в ткани опухоли [178, 182, 184].

Таким образом, представляется актуальным дальнейшее исследование по оптимизации методов комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии. Анализ содержания VEGF и bFGF в сыворотке крови пациентов с НМРЛ при использовании неoadъювантной

химиотерапии в комбинированном лечении даст новую информацию, которая может быть использована как в оценке прогнозирования эффекта проводимой предоперационной химиотерапии, так для коррекции стратегии терапии. Все вышеизложенное, позволило сформулировать цель и задачи настоящего исследования.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 198 больных с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и 30 здоровых людей, сопоставимых по возрасту с группой больных. Работа выполнена в Ставропольском краевом клиническом онкологическом диспансере. Дизайн исследования: проспективное когортное исследование (рис. 2).



*Рис. 2. Дизайн исследования.*

Критерии включения: больные НМРЛ III стадии. Из числа наблюдений исключались случаи с сопутствующими заболеваниями, оказывающими влияние на течение основного заболевания: злокачественные новообразования других локализаций, патология центральной нервной системы, а также больные НМРЛ с I-II стадией заболевания при

послеоперационном рестадировании с использованием патоморфологических критериев.

## 2.1 Клинико-рентгенологическая характеристика больных НМРЛ

Среди наблюдавшихся нами пациентов было 17 женщин и 181 мужчины. Возраст больных варьировал от 19 до 74 лет, средний возраст составил  $50,15 \pm 8,25$  лет. Распределение больных по возрасту представлено в табл. 2. Таким образом, максимальное количество больных, включенных в исследование, составили пациенты в возрасте от 50 до 69 лет (74,24 %).

Таблица 2

Распределение больных по возрасту

Возраст (лет)	Количество больных	
	абс. число (n=198)	%
19-39	3	1,52
40-49	46	23,23
50-59	85	42,93
60-69	62	31,31
70-75	2	1,01

Больные НМРЛ имели характерную клиническую картину, характер и частота симптомов заболевания представлены в таблице 3.

Таблица 3

Характер и частота симптомов НМРЛ до начала лечения

Жалобы больных	абс. число (n=198)	%
Кашель сухой	34	17,7
Кашель со слизисто-гнойной мокротой	71	35,9
Кровохарканье	58	29,3
Боли в грудной клетке	49	24,7
Одышка после физической нагрузки	63	31,8
Лихорадка	37	18,7
Слабость	26	13,1
Потливость	51	25,8
Быстрая утомляемость	31	15,7
Снижение веса	29	14,6
Потеря аппетита	18	9,1

Бессимптомное течение НМРЛ отмечено у 67 (33,8%) больных (заболевание выявлено в результате профилактического флюорографического обследования).

В подавляющем большинстве случаев заболевание ярко манифестировало, что было связано как с наличием самой опухоли, так и с осложнениями, возникающими в процессе ее роста или распада.

Кашель наблюдался у 53,6% больных, причем в 17,7 % случаев он был сухим, надсадным, носил постоянный характер. У 35,9 % пациентов кашель характеризовался выделением слизисто-гнойной мокроты, что свидетельствовало об обострении хронического бронхита и присоединении вторичной инфекции. Кровохарканье имело место у 29,3 % больных, отмечалось преимущественно в виде прожилок или сгустков кров и являлось свидетельством появления деструктивных изменений в опухоли.

Боли в грудной клетке наблюдались в 24,7 % случаев, носили различный характер и отличались по степени выраженности. Лихорадка выявлена у 37 больных, причем субфебрильная температура, причиной которой в большинстве случаев являлась обтурация бронхов с развитием ателектазов и бронхообструктивного пульмонита, имела место у 10,6 % пациентов, а гектическая лихорадка, свидетельствующая о наличии гнойного расплавления ателектазированных участков легочной ткани или распаде опухолевой массы, наблюдалась в 8,1 % случаях.

Общая слабость, недомогание, быстрая утомляемость, потеря в весе, снижение аппетита, в целом, отмечены у 65,1 % больных и связаны с интоксикацией, вызванной прогрессированием опухолевого процесса.

Одним из общих проявлений заболевания являлся паранеопластический синдром в виде вторичной гипертрофической легочной остеоартропатии (синдром Пьер-Мари-Бамбергера), который был выявлен у 38 (19,2 %) больных. Клинически синдром Пьер-Мари-Бамбергера проявлялся болью, припухлостью, видимой деформацией крупных суставов

(коленных, плечевых) и межфаланговых суставов кистей, наблюдалась выраженная периостальная реакция костей предплечья и голени у этой категории больных.

Продолжительность периода от начала появления первых жалоб до начала лечения представлена в таблице 4.

Таблица 4

Продолжительность клинических проявлений от появления первых симптомов до госпитализации

Продолжительность периода от начала появления первых признаков до госпитализации (месяцы)	Кол-во больных	
	абс. число (n=198)	%
Менее 1	16	8,1
1-3	21	10,6
3-6	41	20,7
6-12	83	41,9
Более 12	37	18,7

Обращает на себя внимание, что абсолютное большинство пациентов (77,7 %) с выраженными клиническими проявлениями в течение достаточно длительного времени не получали специализированной помощи по поводу опухолевого заболевания: большинство лечилось по поводу предполагаемой пневмонии, бронхита, туберкулеза, реже - по поводу плеврита и бронхоэктатической болезни.

Среди пациентов курильщики составили 81,8 % (156 мужчин, 6 женщин). Длительный стаж курения (более 20 лет) выявлен у 86,4 % курящих больных. Алкоголем злоупотребляли 19,7 % пациентов НМРЛ. Профессиональные вредности (работа в шахте, сельском хозяйстве, электросварочные работы) имели место у 7 (4,1 %) пациентов.

Большинство (78,8 %) обследованных пациентов имели различную сопутствующую патологию. В целом спектр сопутствующих заболеваний включал поражения сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного

тракта и ряд других. Данные о частоте выявляемой патологии представлены в таблице 5.

Таблица 5

Частота выявления сопутствующей патологии у больных НМРЛ

Нозологическая форма	абс. число (n=198)	%
Хронический бронхит	81	40,9
Ишемическая болезнь сердца	52	26,3
Гипертоническая болезнь	54	27,3
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	42	21,2
Хронический холецистопанкреатит	39	19,7
Хронический гастродуоденит	28	14,1
Эмфизема легких	41	20,7
Пневмосклероз	37	18,7
Силикоз	6	3,03
Туберкулез	19	9,6
Сахарный диабет	17	8,6
Бронхиальная астма	2	1,01

Среди сопутствующей патологии чаще всего наблюдался хронический бронхит – у 38,9 % больных. Более чем у половины пациентов (53,2 %) выявлены заболевания сердечно-сосудистой системы: ИБС - у 26,0 % больных, гипертоническая болезнь - в 27,3 % случаев. У 21,2% больных до начала лечения диагностирована язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в том числе у 8,5 % пациентов в стадии обострения). Хронический холецистопанкреатит наблюдался в 19,7 % случаев. Сахарный диабет сопутствовал основному заболеванию в 8,6 % случаев.

Таким образом, группа пациентов с НМРЛ была представлена в основном мужчинами, преимущественно преклонного возраста (50-69 лет – 74,2 %) с сопутствующей патологией со стороны различных органов и систем, преимущественно сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

## 2.2 Методы диагностических и исследований

Полное клиническое и специальное обследование больных осуществляли в соответствии с поставленными задачами. При постановке диагноза НМРЛ анализировались жалобы больного, характерные для данной патологии (одышка, хронический кашель, продукция мокроты), учитывалось действие факторов риска (курения), изучался анамнез (производственные вредности, наследственный и аллергологический анамнез, употребление алкоголя), проводилась оценка объективного статуса пациентов.

Всем больным проводили общепринятые лабораторные и инструментальные исследования: общий анализ крови, мочи, мокроты, биохимическое исследование крови, компьютерную спирографию, электрокардиографию (ЭКГ), фибробронхоскопию (ФБС), эхокардиоскопию, ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгенографию и компьютерную томографию (КТ) органов грудной полости.

Всем пациентам до операции выполнена ФБС аппаратами «Olympus» BF-30 и BF-TE (Япония). С целью морфологической верификации диагноза выполняли (в зависимости от локализации опухоли) прямую или периферическую биопсию по общепринятым методикам.

У всех пациентов выполнено УЗИ печени, почек, надпочечников, брюшинного пространства и надключичных областей для уточнения истинной распространенности опухолевого процесса. УЗИ проводилось с использованием сонолайнеров Siemens SL-400 (Германия), Siemens SONOLINE G40 (Германия), SSD-500 и SSD-900 «Алоса» (Япония).

Эхокардиоскопия выполнена 102 больным в предоперационном периоде для оценки функциональной операбельности.

До операции всем больным выполнялась обзорная рентгенография грудной клетки в 2-х проекциях, томография в плоскости пораженных бронхов (для решения вопроса о состоянии бронхиального дерева),

томография в плоскости бифуркации трахеи (для уточнения состояния лимфоузлов корней легких и средостения), контрастное исследование пищевода в 2-х проекциях, в боковой проекции совместно с боковой рентгенограммой грудной клетки (для оценки состояния бифуркационных лимфоузлов). После операции: на 2-е, 7-е сутки и перед выпиской – обзорная рентгенография грудной клетки. После выписки: при каждом контрольном обследовании – обзорная рентгенография органов грудной полости в 2-х проекциях. Исследования проведены на компьютерных томографах Somatom-2 и Somatom Ar.star фирмы «Siemens» (Германия) и рентген-телевизионной установке Diagnost-93 и Compact-diagnost фирмы «Philip» (Германия). Аксиальная рентгеновская компьютерная томография. Исследования проведены на компьютерном томографе Соматон-2 «Siemens» (Германия).

Оценка функции внешнего дыхания проводилась у всех больных до начала лечения на спироанализаторе «ЭТОН-01» с программой версии 6.0. с предварительной отменой бронхорасширяющих препаратов. Исследование проводили утром натощак, через 8-12 часов после последнего приема лекарственных препаратов. Расчеты полученных данных производили по таблицам А.И. Затюшкова с учетом возраста, роста и веса. На спирограммах изучали следующие параметры: частоту дыхания (ЧД), дыхательный объем (ДО), жизненную емкость легких (ЖЕЛ), ФЖЕЛ (проба Тиффно), минутный объем (МОД), максимальную вентиляцию легких (МВЛ), поглощение кислорода (ПО<sub>2</sub>), вычисляли коэффициент использования кислорода (КИО<sub>2</sub>). Выполнялась пневмотахометрия вдоха и выдоха, вычислялся коэффициент резерва (КР), который косвенно отражает бронхиальную проходимость и резервы вентиляции.

### 2.3. Определение факторов VEGF и bFGF у больных НМРЛ.

Определение факторов VEGF и bFGF в сыворотке выполнялось с помощью наборов (hVEGF) и (FGF-b) ELISA фирмы BIOSOURCE иммуноферментным анализом (ИФА).

Забор крови у всех больных производили из кубитальной вены в утренние часы, натощак. Кровь собирали в пробирку объемом 5 мл, центрифугировали в течение 15-20 минут (3000-4000 оборотов/минуту, 4 °С), получали сыворотку, аликвотировали в пробирки Eppendorf и хранили при -40°С в морозильной камере. Образцы сыворотки размораживались непосредственно перед исследованием.

Использовался «сэндвич-вариант» твердофазного ИФА. Принцип метода: микропланшет покрывался антителами против FGF-b или hVEGF. В ходе реакции в лунки планшета добавлялись стандарты, контроли и неизвестные образцы. Во время первой инкубации hVEGF (FGF-b) связывается произвольно с иммобилизованными в лунках антителами одним сайтом связывания. После промывки добавлялись биотинилированные антитела против hVEGF (FGF-b), которые во время второй инкубации связывались с иммобилизованными hVEGF (FGF-b), связавшимися в первой инкубации.

После удаления избытка вторых антител добавлялась стрептавидин-пероксидаза, которая связывается с биотинилированными антителами с формированием сэндвич-комплекса из 4-х реагентов. После третьей промывки и инкубации удалялся несвязавшийся фермент, после чего добавлялся субстратный раствор, который взаимодействовал с ферментом с образованием цветного комплекса. Интенсивность окраски раствора прямо пропорциональна концентрации hVEGF (FGF-b), присутствующего в образце.

Оптическая плотность при длине волны 450 нм определялась на аппарате "Фотометр ИФА-ОЭП" (Москва). Постановка наборов для определения факторов VEGF и bFGF проводилась на базе научно-

производственного отдела Ставропольского научно-исследовательского противочумного института.

#### **2.4. Стадирование опухолевого процесса у больных НМРЛ**

Больные НМРЛ были разделены на две группы: первой группе (100 пациентов) помимо оперативного вмешательства выполнялась неоадьювантная химиотерапия, второй группе (98 больных) проводилось стандартное лечение. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, гистологическому типу и степени дифференцировки опухоли.

Распространенность первичной опухоли и регионарное метастазирование (Т- и N- фактор) определялись по международной системе классификации рака легкого 1997 года (TNM, 1997) на основании рентгенографии, компьютерной томографии (КТ) грудной клетки, бронхоскопии, ультразвуковому исследованию (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Всем пациентам до начала лечения была произведена морфологическая верификация опухоли. Для верификации использовалась гистологическая классификация рака легкого, опубликованная Всемирной Организацией Здравоохранения в 1999 году.

В послеоперационном периоде проводилось рестадирование. Данные стадирования, сторона поражения, локализация в легком опухоли у больных каждой группы приведены в таблице 6.

Первичное поражение бронхов правого легкого у пациентов с НМРЛ отмечалось чаще (61, 1%), чем левого (38,9 %). Центральная форма опухоли встречалась чаще, чем периферическая – в 69,2 % случаев против 30,8 %. Локализация опухоли в верхней доле наблюдалась у 106 (53,5 %) больных, нижней – у 60 (30,3 %), средней – у 8 (4,0 %) пациентов. Первичное поражение промежуточного бронха отмечено у 11 (5,6 %) пациентов, главного – в 6,6 % случаев.

Опухолевый процесс в IIIA стадии выявлен у 125 (63,1 %) и IIIB стадии у 73 (36,9 %) больных, соответственно. Первичная опухоль оценена как T1 –

у 1(0,5 %) пациента, количество больных с T2- (33,3 %), T3- (34,3 %) и T4 (31,8 %)-поражением было примерно одинаковым.

Таблица 6

Стадирование и локализация первичной опухоли.

Критерий	Градация критерия	1-я группа		2-я группа	
		абс. число (n=100)	%	абс. число (n=98)	%
Сторона поражения	справа	54	54	67	68,4
	слева	47	47	31	31,6
Клинико-анатомическая форма	центральный	80	80	57	58,2
	периферический	20	20	41	41,8
Локализация первичной опухоли	верхняя доля	58	58	48	49
	средняя доля	3	3	5	5,1
	нижняя доля	24	24	36	36,7
	промежуточный бронх	9	9	2	2,0
	главный бронх	6	6	7	7,2
Стадия	IIIA	60	60	65	66,3
	IIIB	40	40	33	33,6
Первичная опухоль	T1	0	0	1	1,02
	T2	23	23	43	43,88
	T3	39	39	29	29,6
	T4	38	38	25	25,5
Mts в региональные лимфоузлы (N)	N0	8	8	6	6,1
	N1	29	29	17	17,3
	N2	59	59	64	65,3
	N3	4	4	11	11,2

После выполнения медиастинальной лимфдиссекции поражения регионарных лимфоузлов не выявлено (N0) у 14 (7,1 %) пациентов.

Поражение бронхолегочных лимфоузлов на стороне поражения (N1) отмечено у 46 (23,2%), N2 – у 123 (62,1 %) и N3 – у 15 (7,6 %) больных.

В исследование включены только патогистологические формы, соответствующие немелкоклеточному раку легкого. Полученные данные приведены в таблице 7.

Таблица 7

Патогистологическая характеристика первичной опухоли

Гистологический подтип опухоли	1-я группа		2-я группа	
	абс. число (n=100)	%	абс. число (n=98)	%
Плоскоклеточный рак	73	73	63	64,2
Аденокарцинома	21	21	19	19,4
Железисто-плоскоклеточный рак	5	5	9	9,2
Крупноклеточный рак	0	0	3	3,1
Бронхиоло-альвеолярный рак	1	1	4	4,1

Патогистологическая характеристика чаще всего соответствовала плоскоклеточному раку – он выявлен в 68,7% случаев.

Таблица 8

Степень дифференцировки опухоли у больных НМРЛ

Степень дифференцировки опухоли	1-я группа		2-я группа	
	абс. число (n=100)	%	абс. число (n=98)	%
Низкая	6	6	9	9,1
Умеренная	56	56	44	44,9
Высокая	21	21	27	27,6
Другие	17	17	18	18,4

Аденокарцинома наблюдалась у 40 (20,2%) больных, железисто-плоскоклеточный рак отмечен у 14 пациентов (7,1%), бронхиоло-

альвеолярный рак выявлен у 5 больных (2,5%), реже всего встречался крупноклеточный рак – в 1,5% случаев.

Больных разделили согласно степени дифференцировки опухоли (табл. 8). Чаще всего у больных НМРЛ встречалась умеренная степень дифференцировки (в 50,5% случаев), реже наблюдалась низкая степень - в 14,7% случаев.

## **2.5. Лечение больных НМРЛ**

Всем пациентам выполнялось оперативное вмешательство. В первой группе больных НМРЛ проводилось 2-3 цикла полихимиотерапии в режимах EP (цисплатин в дозе 80 мг/м<sup>2</sup> в первый день + этопозид в дозе 120 мг/м<sup>2</sup> в 1,3,5 дни). Интервал между курсами составлял 3 недели. На 19-21 сутки после последнего курса химиотерапии по рентгенологическим, КТ и эндоскопическим данным производилась оценка эффекта. Пациентам с объективным эффектом или стабилизацией опухолевого процесса, через 21-25 дней после последнего курса химиотерапии, выполняли оперативное вмешательство. В послеоперационном периоде пациентам с pN2-3 и pT4 проводился послеоперационный курс дистанционной гамма-терапии по стандартной методике СОД до 62-70 Грей и 2 курса полихимиотерапии в режиме EP.

### **2.5.1. Показания и противопоказания к хирургическому лечению больных НМРЛ**

Наличие резектабельных форм НМРЛ у операбельных больных являлось показанием к оперативному лечению.

Абсолютными онкологическими противопоказаниями к операции считали: множественные морфологически подтвержденные отдаленные метастазы в лимфатических узлах (шейных, подмышечных и др.) или внутренних органах и тканях (плевра, почки, надпочечники и др.); обширное прорастание опухоли или метастазов в аорту, верхнюю полую вену, пищевод

и противоположный главный бронх; специфический плеврит с опухолевой диссеминацией по плевре.

Относительными противопоказаниями к оперативному вмешательству являлись выраженная дыхательная недостаточность (II-III степени) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН III-IV ФК по NYHA). Наличие серозной жидкости в ипсилатеральной плевральной полости, распространение опухоли на перикард, блуждающий и диафрагмальный нервы, на пищевод, грудную стенку, поражение главного бронха, бифуркации трахеи, частичное вовлечение верхней полой вены, левого предсердия, адвентиции аорты и верхней полой вены не являлись абсолютными противопоказаниями к выполнению легочной резекции. Не являлось абсолютным противопоказанием и поражение контрлатеральных средостенных лимфоузлов за исключением бронхопульмональных лимфоузлов противоположного корня.

#### **2.5.2 Анестезиологическое пособие и виды вентиляционного обеспечения**

Во всех случаях использовался комбинированный поликомпонентный метод общей анестезии (адренопозитивные средства, антипростагландиновые и антикининовые препараты, внутривенный анестетик ультракороткого действия диприван).

При выполнении оперативных вмешательств у больных применялась традиционная искусственная вентиляция легких через одно- и двухпросветную эндотрахеальную трубку под перемежающимся положительным давлением вентилятором Maquet Servo-i, переключающимся по объему, со следующими параметрами вентиляции: частота дыхательных циклов 16-20 в 1 минуту, дыхательный объем 8-12 мл/кг и отношением времени вдоха к времени выдоха 1:2.

#### **2.5.3 Хирургические доступы при оперативных вмешательствах у больных НМРЛ**

Для выполнения легочной резекции и медиастиальной лимфодиссекции использовались боковая торакотомия по IV межреберью и боковая торакотомия по V межреберью. Показанием к боковой торакотомии по V межреберью являлась периферическая форма рака нижней доли с инвазией грудной стенки или массивным спаечным процессом.

#### **2.5.4. Оценка эффекта НХТ**

В соответствии с рекомендациями ВОЗ эффективность химиотерапии оценивали по динамике регрессии или роста первичной опухоли и метастатически очагов после завершения каждого двух последующих циклов химиотерапии (после 2-х, 4-х циклов и т.д.). Оценка эффективности была основана на данных, полученных при комплексном обследовании, с обязательным учетом результатов рентгенологического, бронхологического и ультразвукового исследований, сцинтиграфии, биохимических тестов, показателей уровня онкомаркеров.

Под объективным лечебным эффектом подразумевали только полную и частичную регрессию опухоли. Полный регресс (ПР) – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее чем на 4 недели в отсутствие признаков появления новых метастазов.

Частичный регресс (ЧР) – уменьшение всех очагов поражения более чем на 50% (произведение от умножения наибольшего диаметра на наибольший перпендикулярный ему диаметр измеримого очага поражения) на срок не менее 4 недели в отсутствие признаков увеличения других очагов или появления новых метастазов.

Стабилизация – уменьшение объема опухолевых очагов менее чем на 50% в отсутствие признаков увеличения других или появления новых очагов опухоли либо увеличение очагов опухоли менее чем на 25%.

Прогрессирование – увеличение одного или нескольких очагов опухоли на 25% и более или появление новых очагов поражения.

Степень выраженности токсических эффектов химиотерапии оценивали по критериям CTC NCIC. Оценка клинического эффекта

неoadьювантной химиотерапии осуществлялась по критериям Всемирной Организации Здравоохранения.

Оценка лечебного патоморфоза оценивалась по схеме Г.А. Лавниковой. Она основана на учете изменения общей структуры опухоли на тканевом (соотношение строма/паренхима, структурная атипия) и клеточном уровне (степень дистрофии и полиморфизма клеток, митотическая активность). Данная классификация выделяет 4 степени лекарственного патоморфоза: I степень – более 50% опухолевой паренхимы сохранено; II степень – сохранено 20-50% опухолевой паренхимы; III степень – до 20% паренхимы опухоли сохранилось в виде отдельных очагов; IV степень – полное отсутствие опухолевой паренхимы.

## **2.5. Статистическая обработка результатов**

Общая выживаемость рассчитывалась от даты операции до даты смерти (от любой причины), в случаях с индукционной терапией отчет начинался от даты начала лучевой или химиотерапии. Причины смерти классифицировались как связанные с раком, когда у пациента выявлялся локальный рецидив или отдаленное метастазирование и интеркуррентный, когда у пациента на время смерти не было выявлено ни локального рецидива, ни отдаленных метастазов.

Для статистической обработки материала использовалась компьютерная программа статистического анализа «SPSS» (Statistical Package for Social Science), версия 11.0 для Windows. Статистическая обработка выполнена с использованием средней величины и стандартного отклонения по выборке. Достоверность разницы между значениями определяли по методу Стьюдента-Вилкоксона-Манна-Уитни.

Расчеты продолжительности жизни выполнены актуариальными методами и проанализированы при помощи статистического программного обеспечения. Для сравнения выживаемости между группами использован log-rang тест.

При анализе качественных признаков использовали критерии  $\chi^2$ , Фишера (Fisher's exact test).

Для выявления связей вычисляли коэффициент ранговой корреляции Пирсона (r). Для выявления динамики показателей ростовых факторов использовали однофакторный дисперсионный анализ.

Для оценки степени влияния прогностических факторов на зависимую переменную определяли 95 % доверительный интервал (CI).

Для нахождения дифференциальной границы между исследуемыми величинами в независимых выборках и сопоставления диагностической ценности различных показателей применялся ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) с помощью построения характеристических кривых зависимости чувствительности (Se) и специфичности (Sp) исследуемых признаков. Показатель информативности диагностического теста получали путём определения площади под ROC-кривой. Прогностическая ценность присутствовала при площади выше 0,5.

Статистически значимыми считались различия при  $p < 0.05$ .

## ГЛАВА 3

### ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО III СТАДИИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ

#### 3.1. Оперативное лечение у больных НМРЛ

##### 3.1.1. Объем оперативного вмешательства

В исследование включены больные с оперативными вмешательствами в объеме пневмонэктомии (61,1%), лобэктомии (22,2%), билобэктомии (3,5%) с культевой обработкой бронхов и атипичной, сегментарной резекции (1%). Объем выполненных оперативных вмешательств в каждой группе больных представлен в таблице 9.

Операции носили радикальный характер у 175 (88,4%) пациентов, паллиативные – R1 имели место в 0,5% случаев и R2 у – 11,1% больных. 23 (11,6%) больным выполнены эксплоративные торакотомии. Причинами эксплоративных торакотомий в 82,6% случаях стала опухолевая инвазия первичной опухолью органов средостения. У 5 больных выявлена инвазия жизненно важных органов не первичной опухоли, а метастатически измененными лимфоузлами «bulky». У 1 больного с ограниченной функциональной резектабельностью, после ревизии органов плевральной полости и определения необходимого объема вмешательства в объеме пневмонэктомии, при пробном пережатии элементов корня (моделировании пневмонэктомии) выявлено нарушение сердечного ритма в форме фибрилляции предсердий и гипотонии, не купируемой медикаментозно.

Наиболее частыми причинами нерезектабельных случаев (21,7%) явилось распространение опухоли или метастатическое поражение перикарда с вовлечением стволов легочных вен и левого предсердия. Второй по частоте среди причин пробных торакотомий стали инвазия верхней полой вены первичной опухолью и метастазами (13 %) и поражение трахеи (13 %). У 5

больных наблюдалось вовлечение в опухолевый процесс главных бронхов с переходом опухолевой инфильтрации более чем на 3 полукольца боковой стенки трахеи и массивная опухолевая инфильтрация трахеи метастатически измененными лимфоузлами, что также явилось причиной эксплоративных торакотомий. Опухолевая инфильтрация конгломератами метастатически измененных лимфоузлов аорты и структур аортального «окна» в 6 случаях стала причиной отказа от легочной резекции.

Таблица 9

### Объем оперативного вмешательства у больных НМРЛ

Объем операции	1-я группа		2-я группа	
	абс. число (n=100)	%	абс. число (n=98)	%
Пневмонэктомия	63	63	58	59,2
Лобэктомия	22	22	23	23,5
Билобэктомия	3	3	4	4,1
Атипичная, сегментарная резекция	0	0	2	2,0
Эксплоративная торакотомия	12	12	11	11,2

#### 3.1.2. Комбинированные операции у больных НМРЛ

Комбинированные резекции выполнены 110 (55,6 %) больным, в 1-ой группе – 66 пациентам, во 2-ой группе – 44 больным. Количество и структура выполненных комбинированных операций в каждой группе пациентов представлены в таблице 10.

Резекция мышечного слоя пищевода выполнена 14 (12,7 %) больным во время правосторонней и левосторонней пневмонэктомии. У 2-х больных резекция мышечного слоя пищевода сочеталась с резекцией перикарда, у 4-х – с резекцией перикарда и левого предсердия, у 3-х - с резекцией перикарда и адвентиции аорты и у одного – с краевой резекцией верхней полой вены и перикарда. На рисунке 3-а представлен фрагмент комбинированного

оперативного лечения пациента Н., 56 лет – пневмонэктомии справа с циркулярной резекцией бифуркации трахеи на этапе наложения трахеобронхиального анастомоза. Рисунок 3-б демонстрирует этап формирования трахеобронхиального анастомоза у больного С., 54 лет, при выполнении правосторонней пневмонэктомии с резекцией перикарда, циркулярной резекцией бифуркации трахеи, циркулярной резекцией и протезированием верхней полой вены.



Рис. 3.а. Пневмонэктомия справа с циркулярной резекцией бифуркации трахеи.

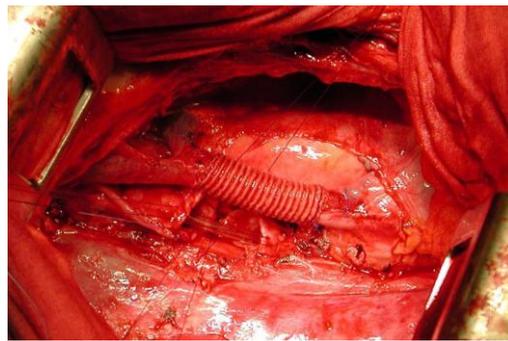


Рис. 3.б. Правосторонняя пневмонэктомия с резекцией перикарда, циркулярной резекцией бифуркации трахеи, циркулярной резекцией и протезированием верхней полой вены.

Резекция перикарда выполнена 39 (35,5 %) больным при вовлечении в опухолевый инфильтрат (первичная опухоль или метастазы) основных сосудов корня легкого и перикарда. У 15 больных выполнена только резекция перикарда, у 24 – в комбинации с другими смежными органами. Резекция перикарда справа выполнена 23 пациентам, слева – 16 больным.

Комбинированная пневмонэктомия с краевой резекцией левого предсердия выполнена 9 (8,2 %) больным при вовлечении в опухолевый процесс стволов легочных вен внутри перикарда и переход опухоли на предсердие. Резекцию производили аппаратом УО-60. В 7 случаях потребовался дополнительный возвратно-обвивной шов. Резекция адвентиции верхней полой вены выполнена 4 (3,6 %) больным.

**Комбинированные операции у больных НМРЛ**

Тип комбинированного вмешательства		1-я группа		2-я группа	
		абс. число n=66	%	абс. число n=44	%
Трахеобронхопищеводный тип					
1.1	циркулярная резекция бифуркации трахеи	11	16,7	4	9,1
1.2	клиновидная резекция бифуркации трахеи	11	16,7	10	22,7
1.3	циркулярная резекция главных и долевых бронхов	2	3,0	4	9,1
1.4	резекция мышечного слоя пищевода	13	19,7	1	2,3
Сосудисто-предсердный тип					
2.1	резекция перикарда	25	37,9	14	31,8
2.2	резекция предсердия	5	7,6	4	9,1
2.3	резекция адвентиции аорты	9	13,6	1	2,3
2.4	резекция адвентиции верхней полой вены	3	4,5	1	2,3
2.5	ангиопластика	1	1,5	0	0
Парието-диафрагмальный тип					
3.1	резекция грудной стенки	12	18,2	5	11,4
3.2	плевропневмонэктомия	1	1,5	3	6,8

**3.1.3. Объем лимфдиссекции у больных НМРЛ**

подавляющему большинству больных НМРЛ (97,5 %) выполнялась систематическая медиастинальная лимфдиссекция (СМЛД), билатеральная и/или надключичная лимфдиссекция производилась в 2,5 % случаев (табл. 11).

При правосторонней локализации опухолевого процесса производилась широкая передняя и задняя медиастинотомия с обязательной резекцией непарной вены.

### Объем лимфдиссекции у больных НМРЛ

Объем лимфдиссекции	1-я группа		2-я группа	
	абс. число (n=100)	%	абс. число (n=98)	%
СМЛД	98	98	95	96,9
билатеральная и/или надключичная лимфдиссекция (сверхрасширенная операция)	2	2	3	3,1

Выполнялось широкое моноблочное удаление клетчатки и лимфоузлов средостения с полной мобилизацией верхней полой вены, обнажением трахеи, восходящей аорты и плечеголового артериального ствола. Удалялись бифуркационные, паразофагеальные и лимфоузлы нижней легочной связки; в некоторых случаях удалялись контрлатеральные аортопульмональные, трахеобронхиальные и паратрахеальные лимфоузлы.

Согласно картографии лимфоузлов Naruke, средостенные лимфоузлы №1-4, №7 иссекались при правосторонней локализации опухолевого процесса. При левосторонней локализации подвергалась обязательному удалению клетчатка с лимфоузлами переднего средостения (№3а), аортального окна (узлы №4-6) и лимфоузлы №7-9.

В некоторых случаях производилась выборочная лимфдиссекция контрлатеральных паратрахеальных лимфоузлов. Для адекватной моноблочной лимфдиссекции в случае пневмонэктомии во всех случаях производилась высокая резекция диафрагмального нерва.

Таким образом, всем больным с НМРЛ было выполнено оперативное вмешательство, чаще всего в объеме пневмонэктомии (61,1 %), причем комбинированные операции выполнены у 55,6 % пациентов; подавляющему большинству больных НМРЛ (97,5 %) выполнялась СМЛД; частыми причинами нерезектабельных случаев (21,7 %) явилось распространение

опухоли или метастатическое поражение перикарда с вовлечением стволов легочных вен и левого предсердия.

### 3.2. Послеоперационные осложнения у больных НМРЛ

В нашем исследовании у 73 (36,9 %) больных наблюдались послеоперационные осложнения, частота встречаемости которых и распределение по группам представлены в таблице 12.

Таблица 12

#### Частота встречаемости послеоперационных осложнений у больных НМРЛ

Осложнение	1-я группа		2-я группа	
	абс. число (n=100)	%	абс. число (n=98)	%
Нарушение сердечного ритма	19	19	16	16,3
РДСВ	4	4	0	0
Несостоятельность культи, анастомозов	4	4	4	4,1
Пневмония	15	4	18	18,4
Эмпиема плевры, свищ	0	0	4	4,1
ТЭЛА	1	1	5	5,1
Хилоторакс	0	0	2	2
Язва желудка, кровотечение	1	1	0	0
Обострение ХОБЛ	22	22	25	25,5
Дыхательная недостаточность	23	23	34	34,7
Кровотечение	1	1	2	2
Подострое легочное сердце	13	13	15	15,3
Острый инфаркт миокарда	1	1	1	0,5

Наиболее часто у больных НМРЛ встречались следующие послеоперационные осложнения: дыхательная недостаточность (28,8 %), нарушение сердечного ритма (17,7 %), пневмония (16,7 %), развитие подострого легочного сердца (14,1 %).

При сравнении группы больных, получающих неoadъювантную химиотерапию (НХТ), и группы без нее достоверных различий по количеству осложнений между группами получено не было ( $p < 0,05$ ).

Как правило, у больных НМРЛ развивалось одно осложнение, у 2,5 % пациентов выявлено сочетание двух послеоперационных осложнений. У 1 пациента отмечалась комбинация несостоятельности культи бронхов с пневмонией и тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА). Также наблюдались следующие комбинации осложнений: кровотечение и подострое легочное сердце, хилоторакс сочетался с развитием фибрилляции предсердий, нарушения ритма наблюдались на фоне обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Таблица 13

**Частота развития послеоперационных осложнений в зависимости от возраста больных НМРЛ**

Возраст (лет)	Количество осложнений	
	абс. число (n=73)	%
19-39	1	1,9
40-49	11	20,8
50-59	23	31,5
60-69	28	39,6
70-75	10	3,8

Нами была проанализирована частота осложнений в зависимости от возраста больных НМРЛ (табл. 13). Оказалось, что наиболее часто послеоперационные осложнения встречаются в возрасте старше 50 лет (77,3 %).

Мы проанализировали частоту осложнений в зависимости от объема оперативного вмешательства у больных с НМРЛ. Как видно из таблицы 14, обращает внимание достоверное увеличение частоты развития осложнений, таких как пневмония, нарушение сердечного ритма, развитие подострого

легочного сердца, дыхательной недостаточности, обострения ХОБЛ после выполнения пневмонэктомии в сравнении с лоб/билобэктомиями ( $p < 0,05$ ).

Таблица 14

**Частота послеоперационных осложнений в зависимости от объема оперативного вмешательства у больных НМРЛ**

Осложнение	Вид операции			
	Лобэктомия (n=44)	Билобэктомия (n=7)	Пневмонэктомия (n=121)	Комбинированная с бронхопластикой (n=42)
РДСВ	0	0	4	0
Несостоятельность культи бронха, анастомозов	1	0	5	2
Пневмония	1*	0	31	1
Эмпиема плевры, свищ	1	1	2	0
ТЭЛА	2	0	4	0
Хилоторакс	0	0	2	0
Язва желудка, кровотечение	0	0	1	0
Обострение ХОБЛ	8*	3**	29	7
Дыхательная недостаточность	9*	4**	36	8
Кровотечение	0	0	3	0
Подострое легочное сердце	0	1**	27	0
Острый инфаркт миокарда	0	0	2	0
Нарушение сердечного ритма	2*	0**	29	4

\* –  $p < 0,05$  в сравнении с больными после проведения пневмонэктомии ( $\chi^2$ );

\*\* –  $p < 0,05$  в сравнении с больными после проведения пневмонэктомии ( $\chi^2$ );

Клинический пример 1.

Больной В., номер медицинской карты 269-С, 67 лет, находился на обследовании и лечении в торакальном отделении СККОД с клиническим диагнозом: центральный перибронхиальный с-г нижней доли правого легкого ст. ПВ (Т3N0M0), состояние после 2 курсов неoadьювантной химиотерапии,

стабилизация процесса. Кл. гр. 2. Соп: дисметаболическая кардиомиопатия. Хронический бронхит, ремиссия. Осл. ДН II по рестриктивному типу. ХСН I ФК I (NYHA). Пневмофиброз.

Жалобы при поступлении на кашель с мокротой слизистого характера. Считает себя больным около 4-х месяцев, когда появился сухой кашель, боль в грудной клетке справа.

Объективный статус при поступлении: общее состояние удовлетворительное, тип конституции нормостенический, рост 170 см, вес 78 кг, индекс массы тела 26,9. Кожные покровы бледно-розовые. Периферические лимфоузлы не увеличены. Грудная клетка обычной формы. При аускультации легких выслушивается жесткое дыхание, сухие рассеянные хрипы. ЧДД 18 в минуту. Перкуторно: границы относительной сердечной тупости расширены влево на 2 см. Тоны сердца приглушены, ритмичны, акцент II тона над легочной артерией, пульс 72 в минуту, АД 140/90 мм рт. ст. Живот правильной формы, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Отеков нет. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон.

Общий анализ крови: эритроциты -  $4,5 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин-153 г/л, лейкоциты- $8 \cdot 10^9$  /л, формула без особенностей, СОЭ – 26 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий белок 68 г/л, общий билирубин-14,5 мкмоль/л, креатинин – 76 мкмоль/л, АсАТ 21 Е/л, АлАТ 20 Е/л. Общий анализ мочи: без патологии.

Обзорная рентгенография органов грудной полости: легочной рисунок усилен, деформирован за счет пневмофиброза. Правый корень расширен, уплотнен. В нижней доле правого легкого снижение пневматизации и тень образования до 5 см в диаметре. Фибробронхоскопия: расширение шпоры верхнедолевого бронха справа, сужение В-VIII справа, вероятно, за счет перибронхиального опухолевого процесса.

Цитологическое заключение: элементы низкодифференцированного железисто-плоскоклеточного рака. Гистологическое заключение: с-г in situ.

Спирография: ЖЕЛ –71%, ОФВ<sub>1</sub> –70%, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – 64%. Заключение: ДН II степени по рестриктивному типу. ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 75 в минуту. Диффузные изменения в миокарде обоих желудочков.

Проведено лечение: на первом этапе больному выполнено 2 цикла неoadьювантной химиотерапии в режиме: этопозид 180 мг в/в по схеме в 1,3,5 дни; цисплатин 120 мг в/в 1-й день. Лечение перенес удовлетворительно, контрольные анализы в пределах нормы, отмечена стабилизация процесса.

Обзорная рентгенография органов грудной полости после проведения химиотерапии: выраженная положительная динамика – опухолевый узел сократился до размеров корня. ФБС: в области верхнедолевого бронха положительная динамика - шпора незначительно расширена, слизистая гиперемирована. В области нижнедолевого бронха картина прежняя. Гистологическое заключение: рак легкого с выраженным патоморфозом, в сосуде опухолевый эмбол.

После проведенной неoadьювантной химиотерапии выполнено оперативное вмешательство: расширенно-комбинированная пневмонэктомия справа с резекцией перикарда и первичной бронхомиопластикой. Послеоперационный период осложнился нарушением сердечного ритма: на ЭКГ зарегистрировано фибрилляция-трепетание предсердий с ЧСС 110 в минуту. Присоединилась клиника желудочно-кишечного кровотечения. На ФЭГДС - острая гигантская язва двенадцатиперстной кишки. В результате проводимой антиаритмической (кордарон 600 мг в/в капельно) и противоязвенной терапии сердечный ритм нормализовался, кровотечение не возобновлялось.

Данный клинический пример демонстрирует наиболее часто встречающиеся послеоперационные осложнения: нарушение сердечного ритма и кровотечение.

Таким образом, у больных НМРЛ наблюдались послеоперационные осложнения, частота которых зависела от объема оперативного

вмешательства, в то же время не было получено существенных различий по частоте и характеру послеоперационных осложнений в группе с использованием неoadъювантной химиотерапии и без таковой, частота осложнений возрастала с увеличением возраста больных НМРЛ.

### 3.3. Оценка эффекта НХТ у больных НМРЛ

Проведенная НХТ больными НМРЛ в целом переносилась хорошо, летальных исходов из-за токсичности не наблюдалось. Гематологическая токсичность у пациентов НМРЛ носила легкий и обратимый характер.

Таблица 15

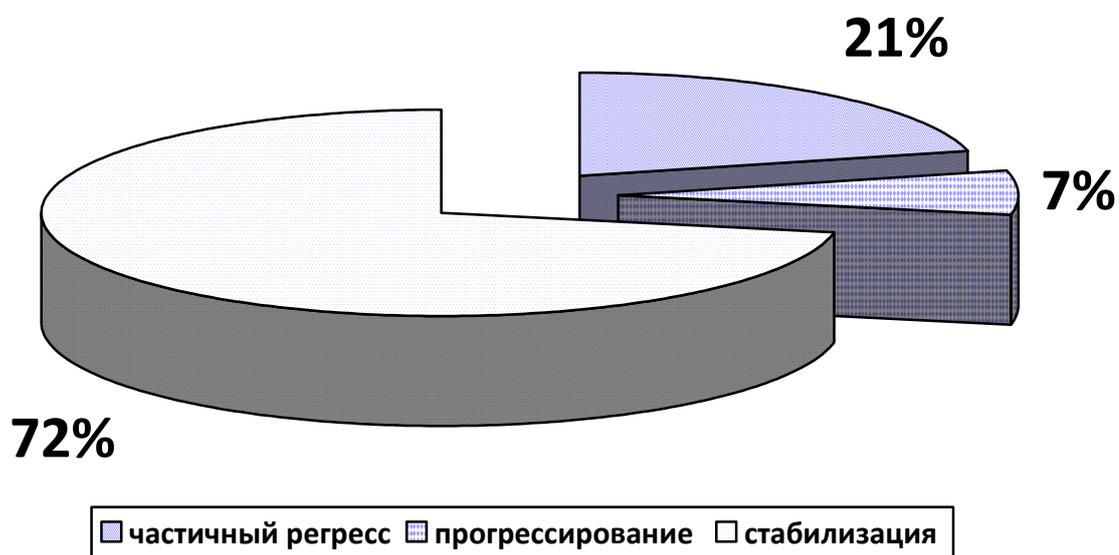
**Виды и степень выраженности токсических осложнений НХТ у больных НМРЛ**

Вид токсичности	1 степень		2 степень		3 степень		4 степень	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Лейкопения	37	37	21	21	11	11	2	2
Нейтропения	52	52	23	23	10	10	2	2
Тромбоцитопения	2	2	1	1	1	1	-	-
Анемия	26	26	25	25	4	4	2	2
Почечная	5	5	5	5	-	-	-	-
Печеночная	7	7	2	2	1	1	-	-
Нейротоксичность	1	1	1	1	-	-	-	-
Миалгия/артралгия	3	3	1	1	-	-	-	-
Тошнота/рвота	17	17	9	9	23	23	-	-
Кишечная	2	2	1	1	-	-	-	-
Стоматит	4	4	1	1	1	1	-	-
Алопеция	25	25	21	21			-	-

Так, нейтропения III степени выявлена только у 10 пациентов, IV степени – у 2. Тромбоцитопения III степени выявлена у 1 больного, анемия III/IV степени наблюдалась у 6 больных (табл. 15).

Негематологические побочные эффекты были временными, хорошо контролировались дополнительной терапией и не потребовали отмены химиотерапии. Так, тошнота III степени была отмечена у 23 пациентов, алопеция осложнила проведение химиотерапии у 46 пациентов.

После проведения 2-х циклов НХТ на основании контрольного клинического, рентгенологического и бронхоскопического обследования производилась оценка эффекта (рис. 4).



*Рис. 4. Оценка клинического эффекта после 2-х циклов НХТ у больных НМРЛ III стадии.*

У 21 (21%) пациента после 2-х циклов НХТ выявлен частичный регресс опухоли, этим больным проведен 3 цикл химиотерапии в выбранном режиме; у 72 (72%) больных отмечалась стабилизация опухолевого процесса, в 7% случаев определялось прогрессирование опухолевого заболевания, пациентам с прогрессированием опухолевого процесса дополнительно проведен курс лучевой терапии до суммарной общей дозы 70 Грей с последующим проведением 2-х циклов химиотерапии со сменой режима. На рисунке 5 представлены эффекты НХТ у больных НМРЛ по данным КТ. Мы провели оценку лекарственного патоморфоза опухоли у больных НМРЛ после проведения НХТ. У 11% больных наблюдалась I степень лекарственного патоморфоза, в 41% случаев определялась II степень, у 48% пациентов – III степень.

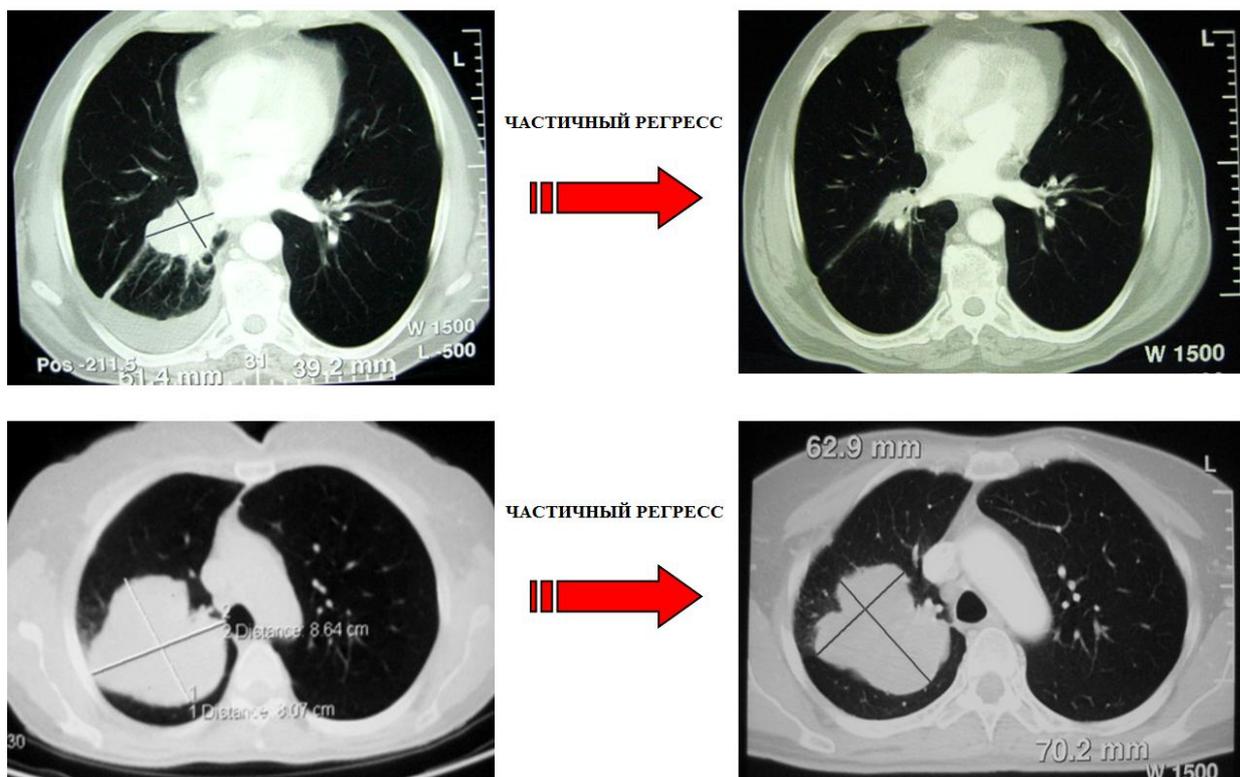


Рис. 5. Эффекты НХТ (частичный регресс) у пациентов с НМРЛ III стадии.

Таблица 16

### Эффект НХТ в зависимости от гистологического типа опухоли

Гистологический тип опухоли	Эффект НХТ					
	Частичный регресс		Стабилизация		Прогрессирование	
	n	%	n	%	n	%
Плоскоклеточный рак (n=73)	14	19,2	53 <sup>*/**</sup>	72,6	6	8,2
Аденокарцинома (n=21)	7	33,3	13	61,9	1	4,8
Железисто-плоскоклеточный рак (n=5)	0	0	5	100	0	0
Бронхиоло-альвеолярный рак (n=1)	0	0	1	100	0	0

\* –  $p < 0,05$  в сравнении с частичным регрессом ( $\chi^2$ ); \*\* –  $p < 0,05$  в сравнении с больными с прогрессированием ( $\chi^2$ ).

Мы проанализировали эффект НХТ у больных НМРЛ в зависимости от гистологического типа опухоли (таблица 16). У больных с плоскоклеточным

раком легкого достоверно чаще отмечалась стабилизация после проведения НХТ ( $\chi^2=39,6$ ,  $p=0,000$ ). В то же время у больных с аденокарциной не получено достоверных различий, хотя отмечалась тенденция к увеличению эффекта стабилизации после двух циклов НХТ ( $p>0,05$ ).

Обращает внимание, что у всех пациентов с железисто-плоскоклеточным и бронхиоло-альвеолярным раком наблюдалась стабилизация.

Мы проанализировали эффект НХТ у больных НМРЛ в зависимости от типа дифференцировки опухоли (таблица 17).

Таблица 17

**Эффект НХТ в зависимости от гистологического типа опухоли**

Степень дифференцировки опухоли	Эффект НХТ					
	Частичный регресс		Стабилизация		Прогрессирование	
	n	%	n	%	n	%
Низкая (n=10)	6	60	3	30	1	10
Умеренная (n=60)	12*	20	44	73,3	4	6,7
Высокая (n=24)	3*	12,5	19	79,2	2	8,3

\* –  $p < 0,05$  в сравнении с больными со стабилизацией ( $\chi^2$ );

Оказалось, что у больных с низкодифференцированным раком достоверных различий по эффекту НХТ не выявлено, однако у больных с умеренной ( $\chi^2=32,18$ ,  $p=0,000$ ) и высокой степенями ( $\chi^2=34,6$ ,  $p=0,000$ ) дифференцировки достоверно чаще отмечена стабилизация. В тоже время прогрессирование не зависело от типа дифференцировки опухоли и встречалось у наименьшего числа больных НМРЛ.

Клинический пример 2:

Пациент Б., 49 лет, находился на лечении в СККОД, при поступлении жалобы на редкий сухой кашель.

Считает себя больным в течение предыдущих 3-х месяцев, когда появился кашель со слизистой мокротой. Обратился за медицинской помощью по месту жительства, лечился по поводу пневмонии с временным положительным эффектом, в связи с подозрением на рак правого легкого направлен в онкологический диспансер.

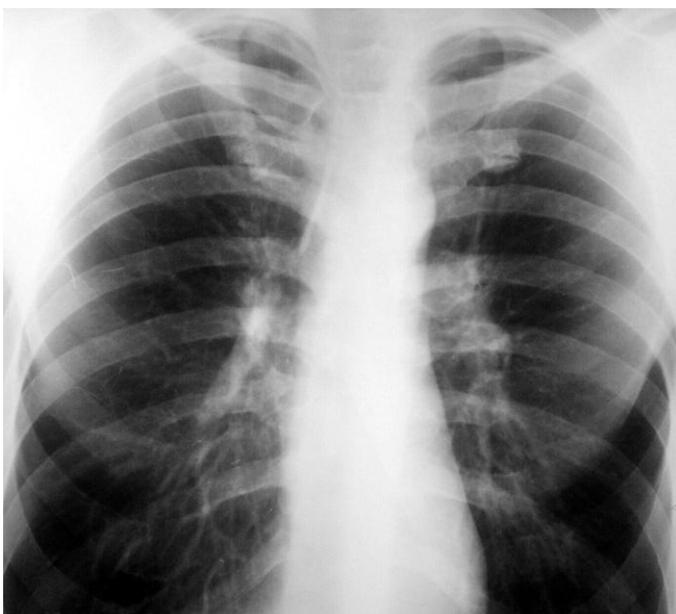
Объективный статус при поступлении: общее состояние удовлетворительное, тип конституции нормостенический, рост 175 см, вес 76 кг, индекс массы тела 25,7 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы бледно-розовые. Периферические лимфоузлы не увеличены. Грудная клетка обычной формы. При аускультации легких выслушивается жесткое дыхание, сухие рассеянные хрипы. ЧДД 20 в минуту. Перкуторно: границы относительной сердечной тупости расширены влево на 2 см. Тоны сердца приглушены, ритмичны, акцент II тона над легочной артерией, пульс 75 в минуту, АД 130/80 мм рт. ст. Живот правильной формы, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Отеков нет. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон.

Общий анализ крови: эритроциты- $4,1 \cdot 10^{12}$  /л, гемоглобин-133 г/л, лейкоциты- $11 \cdot 10^9$ /л, формула без особенностей, СОЭ – 29 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий белок 67 г/л, креатинин – 86 ммоль/л, АСТ 27 Е/л, АЛТ 18 Е/л. Общий анализ мочи: без патологии.

Рентгенография органов грудной полости в 2-х проекциях (рис. 6-а, б): справа в S-III визуализируется объемное образование 5,5 см с нечеткими неровными контурами гомогенной структуры, средней интенсивности, с тяжистостью к костальной плевре, соединенное с корнем, корень расширен за счет увеличенных лимфоузлов, в S-I инфильтрация в прикорневой зоне. Заключение: периферический с-г верхней доли правого легкого, центральный процесс, метастазы в лимфоузлы правого корня.



*Рис. 6-а. Рентгенография органов грудной полости больного Б. до начала лечения.*



*Рис. 6-б. Рентгенография органов грудной полости больного Б. через 3 месяца после лечения.*

После установления диагноза НМРЛ и морфологической верификации проведено 3 курса НХТ в режиме EP: цисплатин 120 мг в/в в 1-й день, этопозид 160 мг в 3, 4 и 5 дни.

Рентгенография органов грудной полости через 3 месяца: положительная динамика – узел в S III справа четко не определяется, в остальном – без динамики.

Эффект НХТ – частичный регресс. Гистологическое заключение: плоскоклеточный неороговевающий рак. ФБС: устье верхнего долевого бронха сужено до 2-3 стадии стеноза за счет мелкобугристой инфильтративной опухоли, инфильтрация распространяется на переднюю и верхнюю стенки ПГБ на 0,8-1,0 см ниже уровня карины.

ФБС в динамике через 3 месяца: справа просвет верхнедолевого бронха воронкообразно сужено, устья сегментарных бронхов верхней доли сужены до третьей стадии стеноза за счет перибронхиальных изменений, стенки плотные: слизистая розовая. Латеральная стенка ПГБ гиперемирована, эндобронхиального компонента не определяется.

Заключение: центральный рак верхней доли правого легкого, динамика положительная. Выполнена операция – расширенно-комбинированная пневмонэктомия справа с циркулярной резекцией бифуркации трахеи. Гистологическое заключение: высокодифференцированный плоскоклеточный рак с выраженным патоморфозом.

Послеоперационный период протекал с явлениями дыхательной недостаточности, обструктивного синдрома с обострением бронхита. На фоне терапии состояние пациента стабилизировалось. Рана зажила первичным натяжением, швы сняты. Выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение онколога по месту жительства.

Заключительный клинический диагноз. Основной: центральный рак верхней доли правого легкого, ст. IIIA (T3N1M0), состояние после 3-х курсов неoadьювантной химиотерапии, частичная регрессия, расширенно-комбинированная пневмонэктомия справа с циркулярной резекцией бифуркации трахеи, кл. гр. II.

Осложнение: ХСН I.

Сопутствующий: Дисметаболическая вторичная кардиомиопатия. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ремиссия.

Данный клинический пример наглядно демонстрирует положительный эффект НХТ, на фоне лечения наблюдается частичный регресс опухоли, что позволило в дальнейшем выполнить оперативное лечение.

Таким образом, у большинства пациентов НМРЛ после проведения НХТ наблюдалась стабилизация процесса, только у 7 больных выявлено прогрессирование опухолевого процесса, что свидетельствует о высокой эффективности НХТ. У больных с умеренной и высокими степенями дифференцировки достоверно чаще отмечена стабилизация. У больных с плоскоклеточным раком легкого достоверно чаще отмечалась стабилизация после проведения НХТ. Обращает внимание, что у всех пациентов с железисто-плоскоклеточным и бронхиоло-альвеолярным раком наблюдалась стабилизация после использования НХТ в комбинированном лечении больных НМРЛ.

#### 3.4. Содержание VEGF и bFGF у больных НМРЛ и здоровых добровольцев

Мы сравнили уровни ростовых факторов у больных НМРЛ в обеих группах до начала проведения лечения и здоровых добровольцев. Средние значения ростовых факторов в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD) представлены в таблице 18.

Таблица 18

##### Исходное содержание VEGF и bFGF (M±SD) у больных НМРЛ и здоровых добровольцев

Фактор	1-ая группа (n=100)	2-ая группа (n=98)	Здоровые (n=30)
VEGF (пг/мл)	780±471,2*	930±560,1**	290±166,81
bFGF (пг/мл)	17,03±13,6*	16,8±12,5**	12,6±6,06

\* -  $p < 0,05$  в сравнении со здоровыми добровольцами (критерий Вилкоксона).

\*\* -  $p < 0,05$  в сравнении со здоровыми добровольцами (критерий

Вилкоксона).

Установлено, что уровень VEGF и bFGF у больных НМРЛ как первой, так и второй группы был достоверно выше в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

Как видно из таблицы 19, где представлены среднее и стандартное отклонение ростовых факторов, при сравнении исходных уровней ростовых факторов у больных мужчин и женщин НМРЛ в обеих группах достоверных различий получено не было ( $p > 0,05$ ). Таким образом, уровень ростовых факторов не зависел от гендерного фактора у больных НМРЛ.

Таблица 19

**Исходное содержание VEGF и bFGF (M±SD) у больных НМРЛ в зависимости от пола**

Фактор	1-ая группа (n=100)		2-ая группа (n=98)	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
VEGF (пг/мл)	790,9±466,9	580,6±334,9	563±388,1	560,0±322,2
bFGF (пг/мл)	17,1±12,41	16,7±6,5	11,3±10,49	12,4±7,2

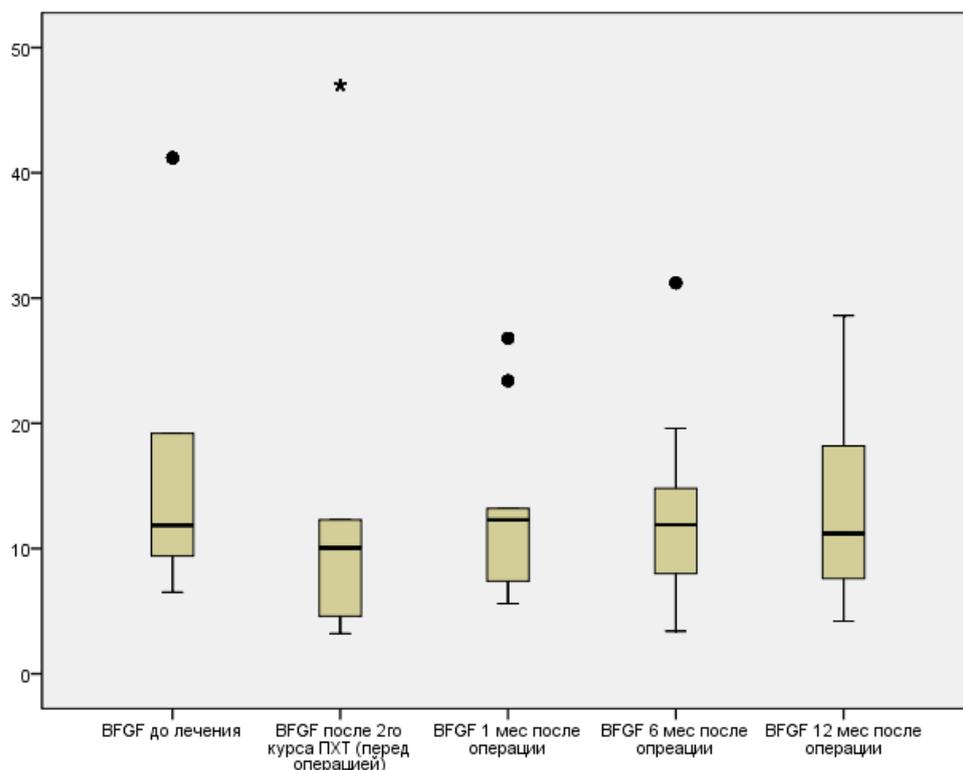
Таблица 20

**Содержание ростовых факторов у пациентов НМРЛ в зависимости от возраста (M±SD)**

Возраст больных (лет)	Концентрация ростовых факторов	
	VEGF (пг/мл)	bFGF (пг/мл)
19-39	648,25±266,7	12,19±9,5
40-49	842,07±344,9	14,61±11,2
50-59	795,12±426,2	15,76±7,6
60-69	793,56±315,8	18,55±9,3
70-75	519,00±428,9	25,7±11,6

Мы проанализировали содержание ростовых факторов у пациентов НМРЛ различных возрастных групп, не выявив достоверных различий в зависимости от возраста (табл. 20).

При сравнении уровней ростовых факторов в 1-ой группе больных НМРЛ оказалось, что после проведения двух циклов НХТ концентрация VEGF ( $p=0,000$ ) и bFGF ( $p=0,005$ ) достоверно уменьшилась (критерий Вилкоксона для связанных выборок). Мы сравнили уровни ростовых факторов в обеих группах до начала лечения в разные сроки забора крови.



*Рис. 7. Динамика уровня bFGF в 1-ой группе.*

Динамика уровня bFGF в 1-ой группе представлена на рисунке 7. Однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями показал достоверное снижение уровня bFGF после второго курса НХТ и через 1 месяц после оперативного лечения ( $p<0,05$ ), в то же время через 6 месяцев наблюдалось достоверное увеличение концентрации bFGF в сравнении с предыдущим значением, однако через 12 месяцев уровень bFGF так не достиг исходных значений.

Аналогичным образом с помощью однофакторного дисперсионного анализа определялась динамика уровня VEGF в 1-ой группе в разные сроки комбинированного лечения (рис. 8). Достоверное снижение уровня VEGF наблюдалось после проведения второго курса НХТ. Максимальное

содержание фактора наблюдалось через 1 месяц после операции, через 6 месяцев уровень VEGF снизился (в сравнении с предыдущим измерением), через год после операции содержание VEGF снижается, однако остается более высоким в сравнении с исходным уровнем.

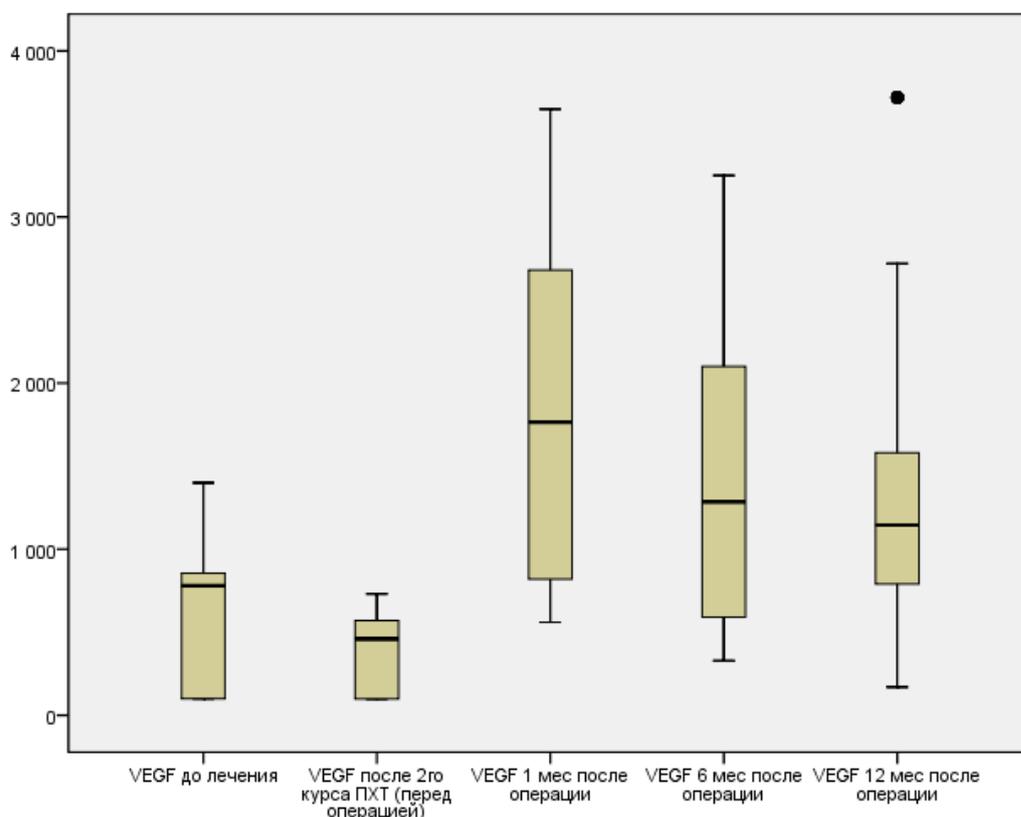


Рис. 8. Динамика уровня VEGF в 1-ой группе.

### 3.5. Оценка эффекта НХТ у больных НМРЛ в зависимости от исходных уровней ростовых факторов

Для более детальной характеристики плазменного уровня ростовых факторов в 1-ой группе проводили анализ в перцентильных диапазонах их концентраций.

Диапазон средних значений ограничивался значениями перцентили  $P_{25}$  и  $P_{75}$ . Значения показателей в интервале от  $P_1$  до  $P_{25}$  относили к низким, от  $P_{75}$  до  $P_{99}$  – к высоким. Подгруппы со средним, низким и высоким уровнем изучаемых ростовых факторов представлены в таблице 21. Количество

наблюдений высокого уровня VEGF и bFGF в группе больных НМРЛ превышало таковое в контроле. Взаимосвязи между плазменными уровнями ростовых факторов и гендерным фактором у пациентов с НМРЛ и здоровых людей не наблюдалось ( $p > 0,05$ ).

Таблица 21

**Диапазоны концентрации ростовых факторов и частота их встречаемости у пациентов с НМРЛ и здоровых людей**

Показатель	Концентрация (пг/мл)	Частота встречаемости (%)		$\chi^2$	p
		Пациенты с НМРЛ (n=100)	Здоровые (n=30)		
VEGF	низкая (<228,6)	30	33,3	0,015	0,903
	средняя (228,6-331,5)	48	63,3	1,602	0,206
	высокая (>331,5)	22*	3,4	4,314	0,036
bFGF	низкая (<4,2)	32	36,7	0,065	0,799
	средняя (4,2-15)	51	60	0,433	0,511
	высокая (>15)	23*	3,3	4,695	0,03

\* –  $p < 0,05$  в сравнении со здоровыми (критерий  $\chi^2$ ).

Мы проанализировали содержание ростовых факторов в зависимости от эффекта НХТ в группе больных НМРЛ. Сравнительная оценка показателей VEGF и bFGF в зависимости от частичного регресса или прогрессирования представлена на рисунках 9 и 10, соответственно. Оказалось, что исходно сывороточный уровень VEGF не зависел от эффекта проводимой химиотерапии. Вместе с тем концентрация bFGF до лечения в группе больных с частичным регрессом определялась на более высоком уровне, чем у больных с отсутствием эффекта.

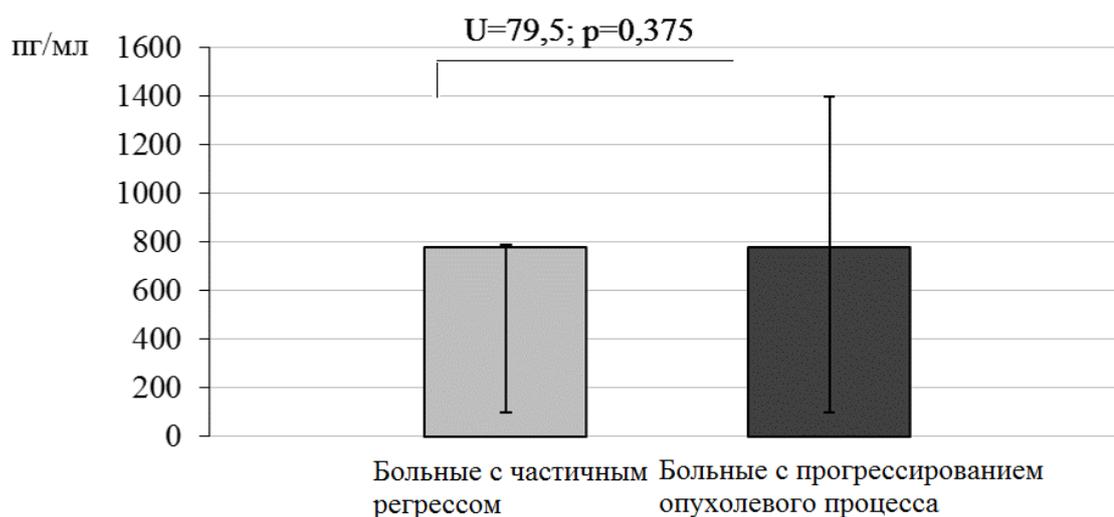


Рис. 9. Уровень VEGF в группах больных с частичным регрессом и прогрессированием.

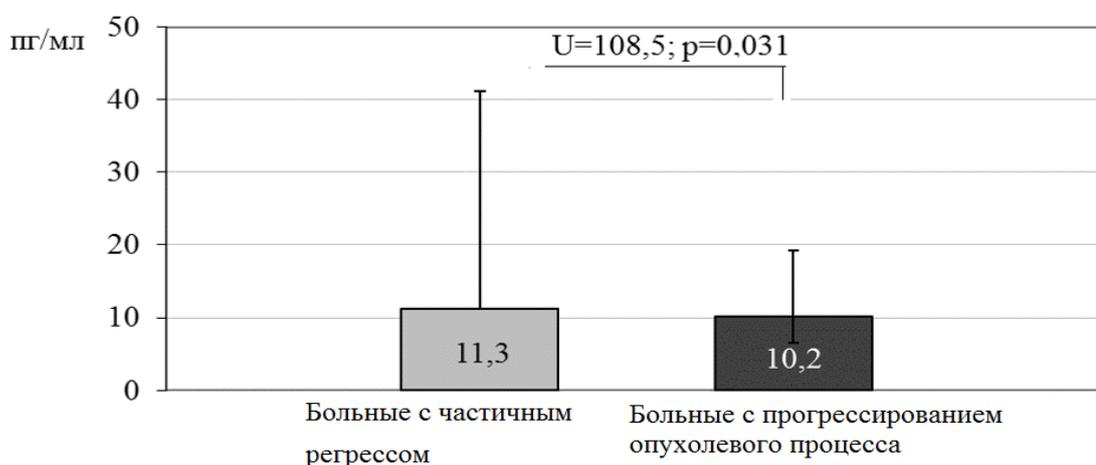


Рис. 10. Уровень bFGF в группах больных с частичным регрессом и прогрессированием.

Для определения прогностической значимости эффекта НХТ у больных НМРЛ был выполнен ROC-анализ. Полученные данные в результате ROC-анализа стали основой для оценки прогностической значимости VEGF и bFGF в отношении выявления больных НМРЛ с положительным эффектом от проводимой терапии.

Так, при пороговом значении  $VEGF \geq 245,0$  пг/мл, его чувствительность и специфичность в прогнозе достижения положительного эффекта от химиотерапии составили соответственно 42,9% и 85,7% ( $S=0,514$ ; CI 95 %: 0,264-0,763) (рис. 11).

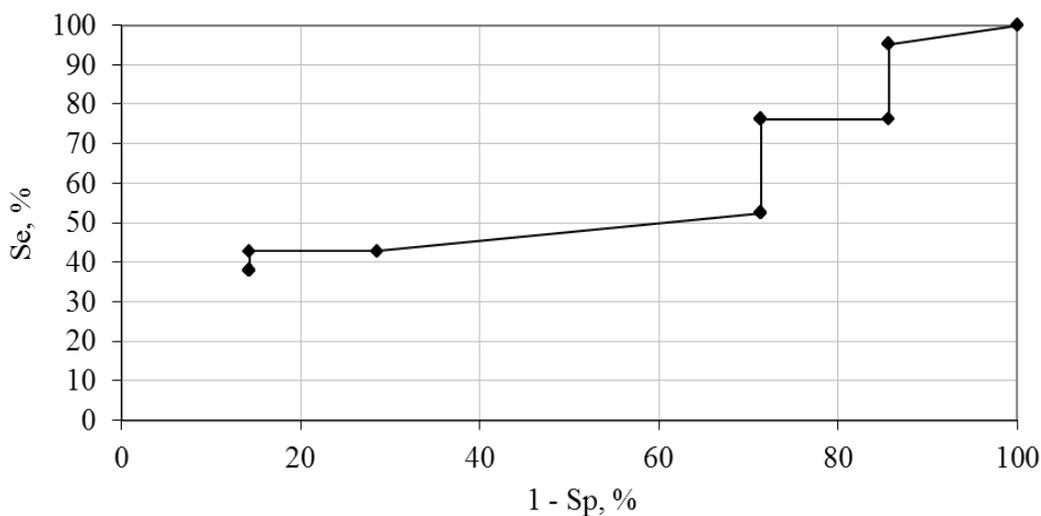


Рис. 11. ROC-кривая, полученная при использовании уровня VEGF в качестве прогностического критерия эффективности терапии.

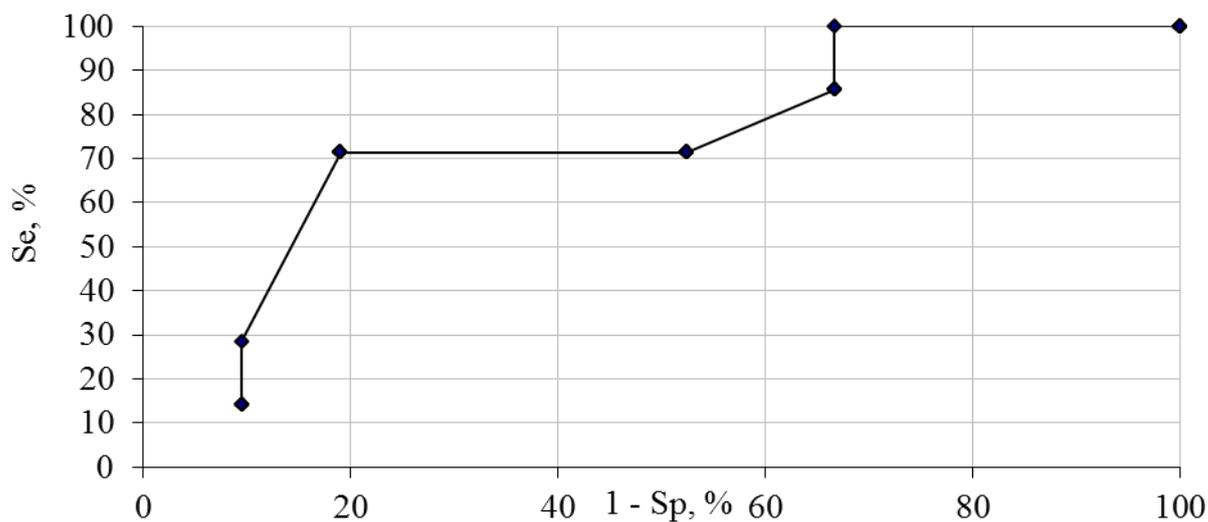


Рис. 12. ROC-кривая, полученная при использовании уровня bFGF в качестве прогностического критерия эффективности терапии.

Установлено, что пороговое значение  $bFGF \geq 10,2$  пг/мл позволяет прогнозировать хороший эффект от проводимой химиотерапии с чувствительностью 71,4 % и специфичностью 80,6 % ( $S=0,731$ ; CI 95 %: 0,497-0,966) (рис. 12).

Мы также провели сравнительный анализ содержания ростовых факторов в зависимости от стабилизации или прогрессирования после проведения НХТ в группе больных НМРЛ. Сравнительная оценка

показателей VEGF в зависимости от стабилизации или прогрессирования представлена на рисунке 13.

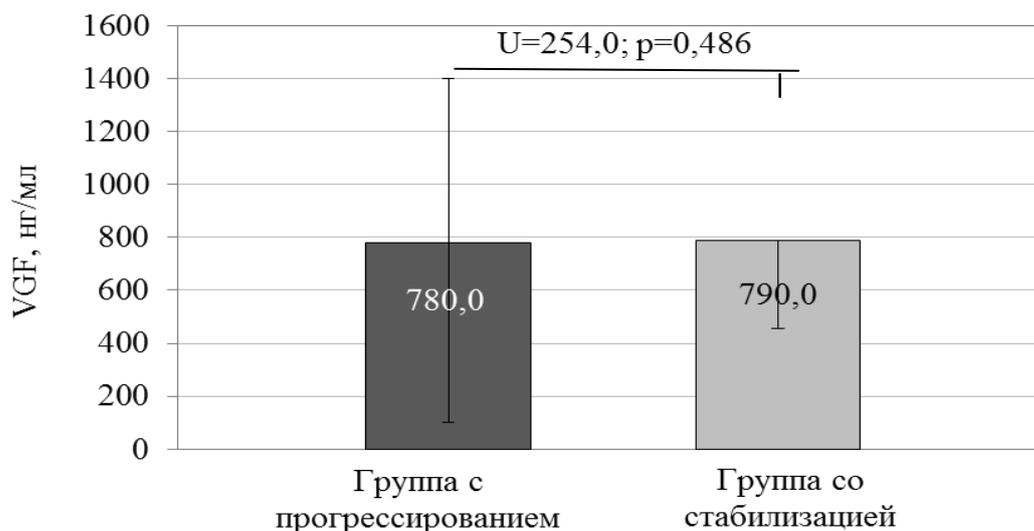


Рис. 13. Значения VEGF в группах больных со стабилизацией и прогрессированием.

Полученный в результате ROC-анализа уровень VEGF  $\geq 780,0$  нг/мл ( $S=0,475$ ; ДИ 0,253-0,697) позволяет прогнозировать эффект стабилизации от проведения НХТ у больных НМРЛ с чувствительностью 71,4 % и специфичностью 51,4 %. Рисунок 14 демонстрирует ROC-кривую, полученную при использовании уровня VEGF в качестве прогностического критерия эффективности терапии.

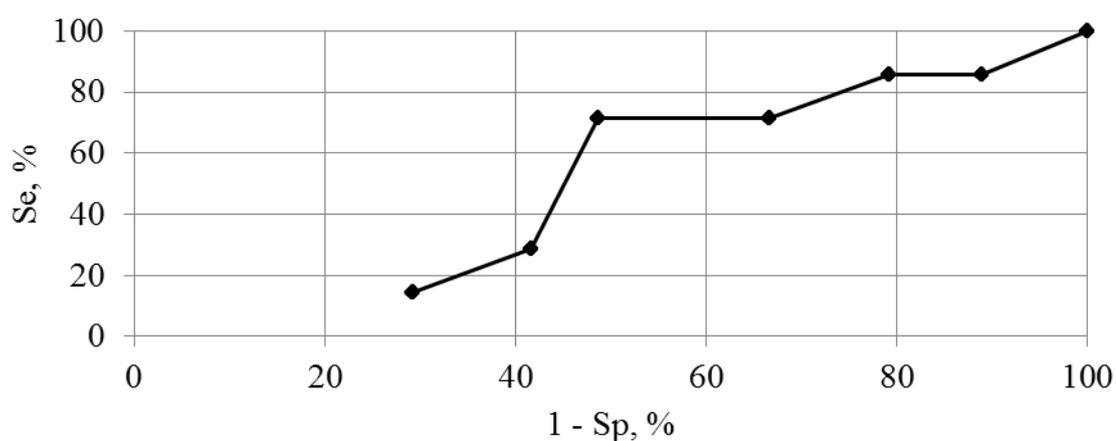


Рис. 14. ROC-кривая, полученная при использовании уровня VEGF в качестве прогностического критерия эффективности терапии.

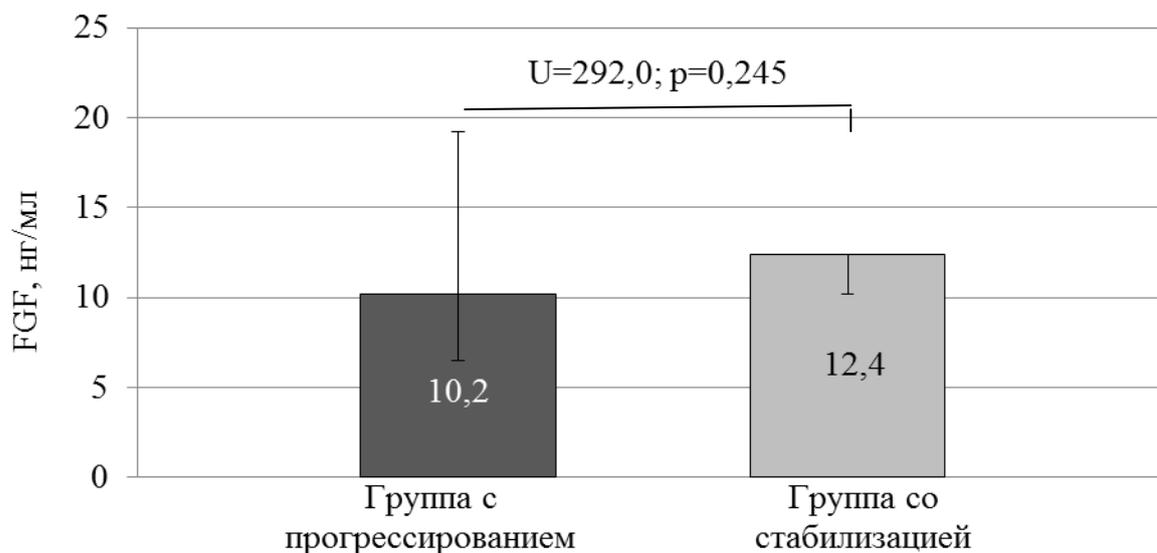


Рис. 15 Значения bFGF в группах больных со стабилизацией и прогрессированием.

Прогностическая значимость в отношении эффекта стабилизации от проводимой НХТ выявлена для порогового уровня bFGF  $\geq 11,3$  нг/мл (рис. 15), что позволяет прогнозировать стабилизацию у больных НМРЛ с чувствительностью 56,9 % и специфичностью 71,4 % ( $S=0,579$ ; ДИ 0,367-0,791). На рисунке 16 представлена ROC-кривая, полученная при использовании уровня bFGF в качестве прогностического критерия эффективности терапии.

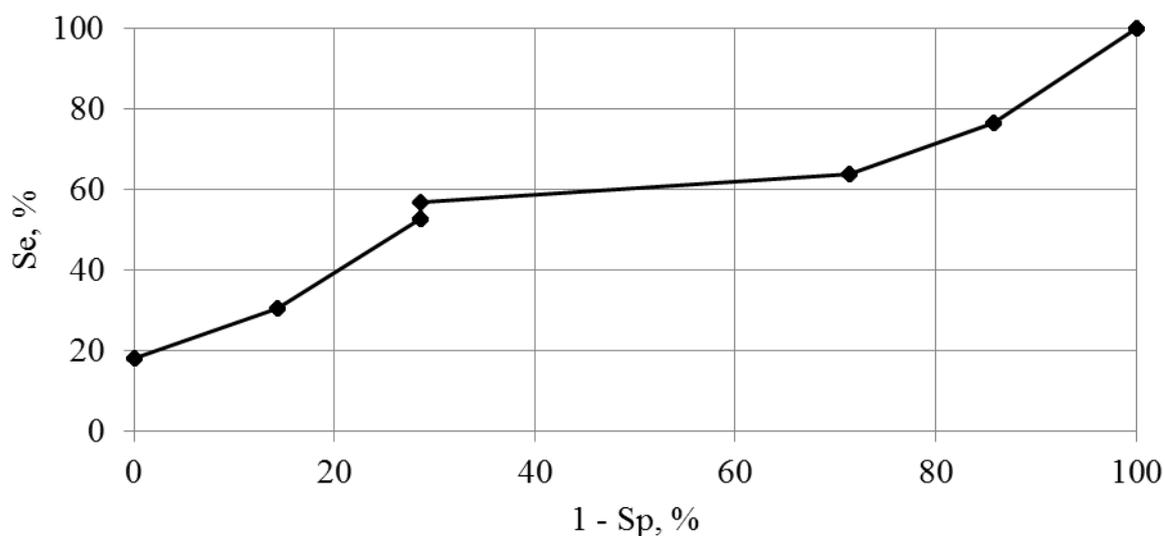


Рис. 16. ROC-кривая, полученная при использовании уровня bFGF в качестве прогностического критерия эффективности терапии.

Клинический пример 3:

Пациент Д., номер карты 3286-С, 42 года, поступил в торакальное отделение СККОД с жалобой при поступлении на кашель с мокротой слизистого характера.

Считает себя больным с октября 2003 г, когда после переохлаждения появились жалобы на кашель со слизистой мокротой, в незначительном количестве, периодическое кровохарканье.

Общее состояние удовлетворительное. Тип конституции – нормостенический, рост 170 см, вес 78 кг, ИМТ=26,9. Кожные покровы бледно-розовые. Периферические лимфоузлы не увеличены. Грудная клетка обычной формы. При аускультации легких – жесткое дыхание, сухие рассеянные хрипы. ЧДД 18 в минуту. Перкуторно: границы относительной сердечной тупости расширены влево на 2 см. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Акцент II тона над легочной артерией. ЧСС 72 в минуту. АД 140/90 мм. рт. ст. Живот правильной формы, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Отеков нет. Поясничная область визуально не изменена. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон.

Общий анализ крови: эр.  $-4,5 \cdot 10^{12}$  /л, гемоглобин-153 г/л, лейкоциты-  $8 \cdot 10^9$  /л, п.4, с.70, л. 16, м.10, СОЭ - 26 мм/ч.

Биохимия крови: общий белок 68 г/л, общий билирубин -14,5 мкмоль/л, креатинин 76 мкмоль/л, АСТ 21 Е/л, АЛТ 20 Е/л.

Общий анализ мочи: плотность - 1018 г/л, белок, сахар не обнаружен, лейкоциты единичные в п/з, эпителий -0-2-4 в п/з, слизь – большое количество.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной полости: на серии МСКТ получены изображения органов грудной полости. Грудная клетка симметрична, межреберные промежутки не расширены. Отмечается буллезная трансформация, пневмосклероз. В правом легком определяется субплевральные уплотнения до 13,6 мм, требующие динамического контроля. В нижней доле правого легкого определяется

образование размером до 53,7\*53 мм, 1\*47,3 мм, с нечеткими неровными контурами, связанное с диафрагмой и медиастинальной плеврой, сдавливающее нижнедолевой бронх с образованием гиповентиляции нижней доли. В левом легком без видимых очаговых и инфильтративных изменений. В средостении паратрахеальные и бифуркационные лимфоузлы до 13,6 мм. Свободной жидкости в плевральной полости, костно-деструктивных изменений не определяется.

Заключение: МСКТ-картина образования нижней доли правого легкого. Лимфаденопатия средостения.

ФБС: Справа – устье среднедолевого бронха сужено на 1/2, вероятно, за счет сдавления. Ниже устья среднедолевого бронха просвет нижнедолевого бронха циркулярно, воронкообразно сужен до 0,5 см в диаметре. Просвет обтурирован экзофитной, контактно кровоточащей опухолевой тканью покрытой фибрином. Цитологическое заключение N 7055: элементы низкодифференцированного железисто-плоскоклеточного рака. Гистологическое заключение N 72793: c-r in situ.

Спирография: ЖЕЛ- 71%, ОФВ<sub>1</sub> – 70%, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – 64%.  
Заключение: ДН II степени по рестриктивному типу.

ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 75 в минуту. Диффузные изменения в миокарде обоих желудочков.

На первом этапе больному проведено 2 цикла НХТ в режиме: этопозид 180 мг в/в 1,3,5 дни; цисплатин 120 мг в/в в 1-й день. Лечение перенес удовлетворительно, контрольные анализы в пределах нормы.

При контрольном обследовании отмечена стабилизация процесса.

Компьютерная томография органов грудной полости: в нижней доле правого легкого сохраняется образование размером около 50,7x40,6x44,9мм, с нечеткими контурами, связанное с диафрагмой и медиастинальной плеврой, сдавливающее нижнедолевой бронх с образованием ателектаза нижней доли. В левом легком без видимых очаговых и инфильтративных изменений. В

средостении паратрахеальные и бифуркационные лимфоузлы до 13,6 x 8,5 мм.

ФБС в динамике: Просвет нижнедолевого бронха стенозирован до II-III степени за счет перибронхиальной и мелкобугристой эндобронхиальной опухолевой инфильтрации слизистой.

После оценки эффекта проведенной неоадьювантной химиотерапии и подготовки выполнено оперативное вмешательство: расширенно-комбинированная пневмонэктомия справа с резекцией перикарда и первичной бронхомиопластикой.

Уровень ростовых факторов: VEGF – 456,0 нг/мл, bFGF – 10,6 нг/мл.

Гистологическое заключение N2806-32: рак легкого с выраженным патоморфозом, в сосуде опухолевый эмбол. Послеоперационный период протекал без особенностей. Выписан в удовлетворительном состоянии на 17-е сутки.

Клинический диагноз: центральный рак нижней доли правого легкого, ст. IIIB (T4N2M0), метастазы в нижнюю долю правого легкого, после 3 курсов химиотерапии, частичная регрессия, кл. гр. 2. Соп. Хронический бронхит.

Данное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует положительный эффект НХТ (частичная регрессия) при пороговых уровнях VEGF  $\geq 245,0$  пг/мл и bFGF  $\geq 10,2$  пг/мл.

Для подтверждения взаимосвязи исходных уровней ростовых факторов с эффектом от проведения НХТ в 1-ой группе больных НМРЛ был проведен корреляционный анализ. Оказалось, что исходный уровень VEGF коррелирует с положительным эффектом от химиотерапии (коэффициент корреляции Пирсона – 0,77); также выявлена корреляция между уровнем bFGF и эффектом лечения (коэффициент корреляции Пирсона – 0,23).

Таким образом, определен пороговый уровень ростовых факторов, позволяющий прогнозировать положительный (для VEGF  $\geq 245,0$  пг/мл и для bFGF  $\geq 10,2$  пг/мл) эффект НХТ, что позволяет выделить группу пациентов с

планируемым положительным эффектом НХТ, также выявлена корреляция между исходными уровнями VEGF и bFGF и эффектом лечения.

### **3.6. Уровень ростовых факторов у больных НМРЛ в зависимости от типа дифференцировки и гистологического типа опухоли**

#### **3.6.1. Уровень ростовых факторов у больных НМРЛ в зависимости от гистологического типа опухоли**

Мы проанализировали содержание исходных уровней ростовых факторов в зависимости от гистологического типа опухоли (таблица 22). Оказалось, что у больных с плоскоклеточным раком чаще встречается средний уровень VEGF, также у больных с железисто-плоскоклеточным раком чаще отмечается низкий уровень ростового фактора, однако различия недостоверны ( $p > 0,05$ ).

Таблица 22

#### **Исходный уровень VEGF у больных НМРЛ 1-ой группы в зависимости от гистологического типа опухоли**

Гистологический тип (n=100)	Уровень VEGF (пг/мл)		
	Низкий (%)	Средний (%)	Высокий (%)
плоскоклеточный (n=73)	26,0*	49,3	24,7
аденокарцинома (n=21)	47,7	38,1	14,2
железисто- плоскоклеточный рак (n=5)	20	60	20
бронхиоло- альвелярный рак (n=1)	-	100	-

\* –  $p < 0,05$  в сравнении с больными со средним уровнем (критерий  $\chi^2$ ).

Как видно из таблицы 23, у больных с плоскоклеточным раком и аденокарциномой чаще встречается средний уровень bFGF, однако различия были статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ).

**Исходный уровень bFGF у больных НМРЛ 1-ой группы в зависимости от гистологического типа опухоли**

Гистологический тип (n=100)	Уровень bFGF (пг/мл)		
	Низкий (%)	Средний (%)	Высокий (%)
плоскоклеточный (n=73)	30,1	50,7	19,2
аденокарцинома (n=21)	23,8	52,4	23,8
железисто-плоскоклеточный рак (n=5)	40	40	20
бронхиоло-альвелярный рак (n=1)	100	-	-

В то же время у больных с железисто-плоскоклеточным раком реже встречался низкий уровень bFGF ( $p > 0,05$ ). У пациента с бронхиоло-альвелярным раком отмечался низкий уровень bFGF.

**3.6.2. Уровень ростовых факторов у больных НМРЛ в зависимости от типа дифференцировки опухоли**

Мы проанализировали содержание исходных уровней ростовых факторов в зависимости от степени дифференцировки опухоли у больных с аденокарциномой и плоскоклеточным раком (табл. 24).

Оказалось, что у больных с низкой и высокой степенями дифференцировки достоверно чаще встречался средний уровень VEGF, у больных с умеренной степенью дифференцировки также превалировал средний уровень VEGF, но различия были статистически незначимы ( $p > 0,05$ ).

**Концентрация VEGF 1-й больных группы НМРЛ в зависимости от степени дифференцировки опухоли**

Фактор	Концентрация (пг/мл)	Степень дифференцировки (%)		
		низкая (n=10)	умеренная (n=60)	высокая (n=24)
VEGF	низкая	20 <sup>*/**</sup>	35	25
	средняя	60	38,3	62,5 <sup>*</sup>
	высокая	20	26,7	12,5

\* –  $p < 0,05$  у больных с низким уровнем в сравнении с больными с высоким уровнем (критерий  $\chi^2$ ).

\*\* –  $p < 0,05$  у больных с низким уровнем в сравнении с больными с средним уровнем (критерий  $\chi^2$ ).

**Концентрация bFGF у больных 1-ой группы НМРЛ в зависимости от степени дифференцировки опухоли**

Фактор	Концентрация (пг/мл)	Степень дифференцировки		
		низкая (n=6)	умеренная (n=56)	высокая (n=21)
bFGF	низкая	10 <sup>*/**</sup>	28,3	37,5
	средняя	70	46,7	54,2 <sup>**</sup>
	высокая	20	25	8,3

\* –  $p < 0,05$  в сравнении с больными с высоким уровнем (критерий  $\chi^2$ ).

\*\* –  $p < 0,05$  в сравнении с больными с средним уровнем (критерий  $\chi^2$ ).

При аналогичном анализе уровня bFGF выявлено, что превалирует средний уровень фактора у всех больных НМРЛ, однако только у пациентов

с низкой и высокой степенями дифференцировки различия оказались статистически достоверны. Как видно из таблицы 25, у больных с высокой степенью дифференцировки достоверно реже встречался высокий уровень фактора.

### 3.7. Выживаемость у больных НМРЛ в зависимости от уровней ростовых факторов

При анализе общей актуальной выживаемости у больных НМРЛ было выявлено, что в группе с использованием НХТ отмечено достоверное увеличение 3-х-летней выживаемости с 40,9% во 2-ой группе до 49,5% в 1-ой группе ( $p=0,006$ ,  $\chi^2=7,57$ , рис. 17).

В 1-ой группе медиана общей выживаемости составила 16 месяцев и оказалась достоверно выше по сравнению со 2-ой группой (медиана общей выживаемости – 13).

Медиана безрецидивной выживаемости также оказалась выше в 1-ой группе и составила 11 месяцев, во 2-ой группе – 9,7 месяцев, соответственно.

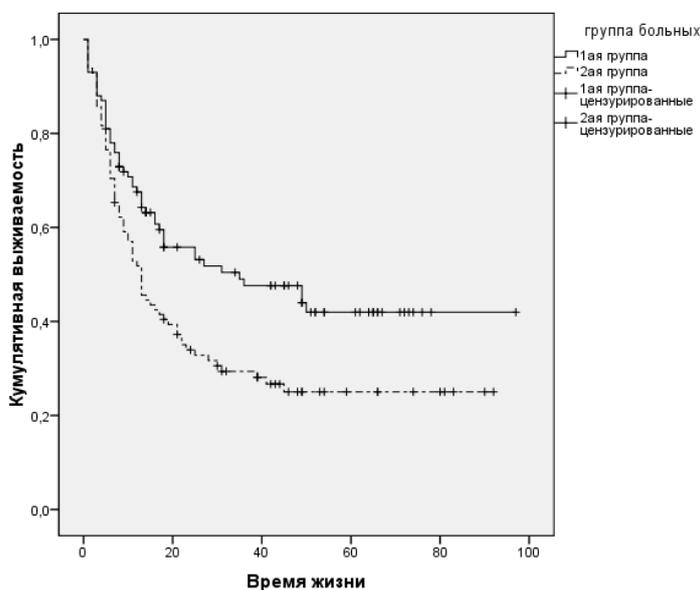


Рис. 17. Общая выживаемость у больных НМРЛ.

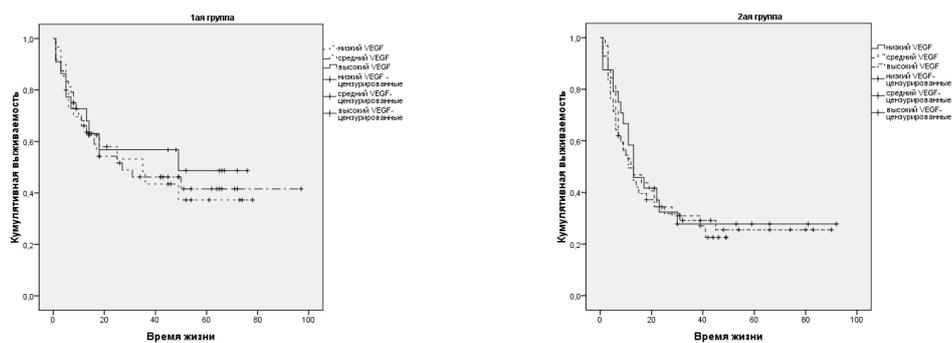


Рис. 18 (а-б). Общая выживаемость по Каплану-Майеру у больных НМРЛ в зависимости от уровня VEGF.

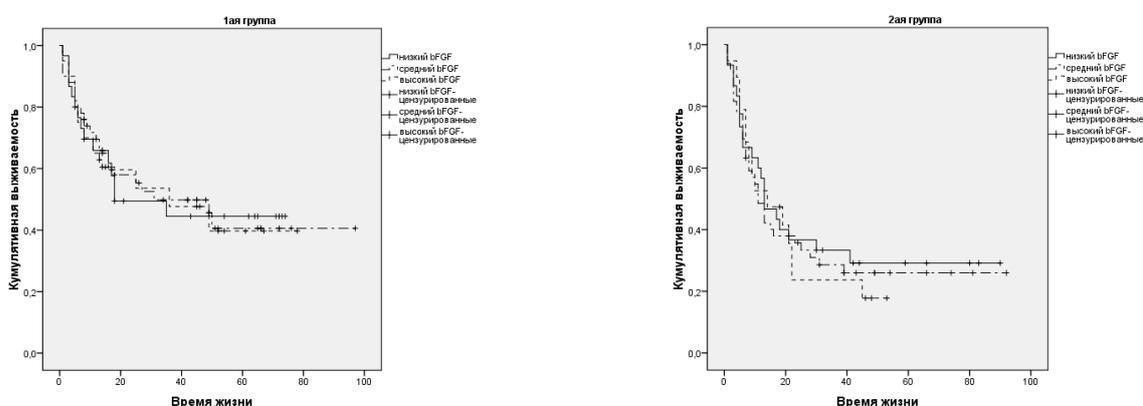


Рис. 19 (а-б). Общая выживаемость по Каплану-Майеру у больных НМРЛ в зависимости от уровня bFGF.

Мы провели анализ выживаемости в зависимости от перцентильных значений уровней ростовых факторов в каждой группе. Как видно из рисунка 18, в группе больных, не получающих НХТ (2-ая группа) не выявлено значимых различий в общей выживаемости в зависимости от уровня VEGF. Однако, у больных 1-ой группы с исходно высоким уровнем VEGF общая 5-летняя выживаемость составила 48 % против 41 % и 38 % со средним и низким содержанием ростового фактора (Log Rank-тест,  $p=0,006$ ).

Также выявлено, что общая 5-летняя выживаемость составила 29 % у больных 2-ой группы, имеющих низкий уровень bFGF против 26 % и 18 % со средним и высоким уровнями ростового фактора (Log Rank-тест,  $p=0,005$ , рис. 19). Отмечена тенденция к увеличению 5-летней выживаемости после НХТ у больных с исходно более низким уровнем bFGF до 44 % против 40 %

со средним и высоким содержанием данного ростового фактора, соответственно.

Клинический пример 4:

Пациент Г., номер карты 6197-С, возраст 53 года, жалобы при поступлении на периодический кашель со скудной мокротой слизистого характера, одышку при физической нагрузке, слабость, периодические тупые боли в подлопаточной области слева.

Считает себя больным в течение 6 месяцев, когда появился сухой кашель.

Общее состояние удовлетворительное. Тип конституции – нормостенический, рост 176 см, вес 18 кг, ИМТ=26,7. Кожные покровы бледно-розовые. Периферические лимфоузлы не увеличены. Грудная клетка обычной формы. При аускультации легких – жесткое дыхание, сухие рассеянные хрипы. ЧДД 18 в минуту. Перкуторно: границы относительной сердечной тупости расширены влево на 2 см. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Акцент II тона над легочной артерией. ЧСС 72 в минуту. АД 130/90 мм. рт. ст. Живот правильной формы, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Отеков нет. Поясничная область визуально не изменена. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон.

Общий анализ крови: эр.  $-4,5 \cdot 10^{12}$  /л, гемоглобин-123 г/л, лейкоц.  $-7 \cdot 10^9$  /л, п.4, с.70, л. 16, м.10, СОЭ - 26 мм/ч. Биохимия крови: общий белок 68 г/л, общий билирубин -14,5 мкмоль/л, креатинин 76 мкмоль/л, АСТ 21 Е/л, АЛТ 20 Е/л.

Общий анализ мочи: плотность- 1018 г/л, белок, сахар не обнаружен, лейкоц. ед. в п/з, эпителий -0-2-4 в п/з, слизь – большое количество.

МСКТ органов грудной полости: В левом легком в SVI под междолевой плеврой бугристое объемное образование, слабо накапливающее контраст: в нативном виде плотностью 41 Ну, после усиления 52 Ну. Структура неоднородная (с плотными включениями), контуры бугристые,

образовано двумя узлами, сливающимися друг с другом 63.5\*56.5мм.  
Заключение: МСКТ-картина образования нижней доли правого легкого.  
Лимфаденопатия средостения.

ФБС: Слева – устье VVI стенозировано до II степени за счет перибронхиальной опухолевой инфильтрации его заднемедиальной стенки, которая пролабирует в просвет на 2/3, слизистая здесь гиперплазирована, с перестроенным рельефом и пристеночной мелкобугристой инфильтрацией в глубине суженного просвета VVI. Биопсия, отпечаток. Устье V1-3 верхней доли сужено на 1/2 за счет выбухания в просвет его заднемедиальной стенки, слизистая здесь гиперемирована, с некоторым усилением сосудистого рисунка.

Гистологическое заключение N 14901-11: умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак.

ФВД: ЖЕЛ- 71%, ОФВ<sub>1</sub> –70%, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – 64%. Заключение: ДН II степени по рестриктивному типу.

ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 75 в минуту. Диффузные изменения в миокарде обоих желудочков.

На первом этапе больному проведено 2 цикла неoadьювантной химиотерапии в режиме: этопозид 180 мг в/в 1,3,5 дни; цисплатин 120 мг в/в в 1-й день. Перенес удовлетворительно, контрольные анализы в пределах нормы.

При контрольном обследовании отмечена стабилизация процесса.

Компьютерная томография органов грудной полости 27.04.07.: В S6 в корне легкого визуализируется мягкотканное, бугристое объемное образование размерами 56,1\* 52,0 мм, интенсивно накапливающее контраст. С перибронхиальной инфильтрацией главного бронха. Положительная динамика – уменьшение гиповентиляции и инфильтрации нижней доли.

ФБС: Устье верхнедолевого бронха и его сегментов свободны. Устье VVI рубцово изменено, один из его субсегментарных бронхов - VVIb стенозирован до II степени, стенки плотные, малоподвижные, слизистая

гиперемирована, гиперплазирована, гладкая. Заключение: Рубцовые изменения устья ВVI н/доли левого легкого. Стеноз II степени субсегментарного бронха (BVIIb) слева фиброзного характера, остаточная опухоль. Выраженная положительная динамика после лечения.

После оценки эффекта проведенной неоадьювантной химиотерапии (стабилизация) выполнена расширенная пневмонэктомия слева.

Гистологическое заключение N 30136-67: рак легкого с выраженным патоморфозом, метастазы в прикорневые лимфоузлы. В крае резекции бронха - очаговая метаплазия. Множественные метастазы в лимфоузлы средостения.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Рана зажила первичным натяжением, швы сняты. Выписан в удовлетворительном состоянии на 17-е сутки.

**Клинический диагноз:** центральный перибронхиальный рак нижней доли левого легкого, ст. IIIA (T3N1M0). Состояние после 2х курсов ПХТ, стабилизация процесса, кл. гр. 2.

Данное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует положительный эффект НХТ (стабилизация) при пороговых уровнях VEGF  $\geq 245,0$  пг/мл и bFGF  $\geq 10,2$  пг/мл.

Таким образом, использование неоадьювантной химиотерапии у больных с немелкоклеточным раком легкого III стадии приводит к увеличению 3-х-летней выживаемости (49,5% против 40,9%,  $p=0,006$ ,  $\chi^2=7,57$ ), медианы общей выживаемости (16 против 11 месяцев) и безрецидивной выживаемости (13 против 9,7) в сравнении с хирургическим лечением без неоадьювантной химиотерапии.

### **3.8. Алгоритм стратификации прогнозирования положительного эффекта НХТ у больных НМРЛ**

В таблице 26 представлена диагностическая информативность плазменных уровней ростовых факторов в прогнозировании НХТ у больных НМРЛ.

Таблица 26

**Диагностическая информативность плазменных уровней ростовых факторов в прогнозировании НХТ у больных НМРЛ**

Фактор	Уровень, нг/мл	Ожидаемый эффект НХТ	95 % CI
VEGF	$\geq 780,0$	стабилизация	0,253-0,697
	$\geq 245,0$	частичная регрессия	0,264-0,763
bFGF	$\geq 11,3$	стабилизация	0,367-0,791
	$\geq 10,2$	частичная регрессия	0,497-0,966

Суммируя полученные данные, нами предложен алгоритм прогнозирования эффекта НХТ у больных НМРЛ (рис. 20).

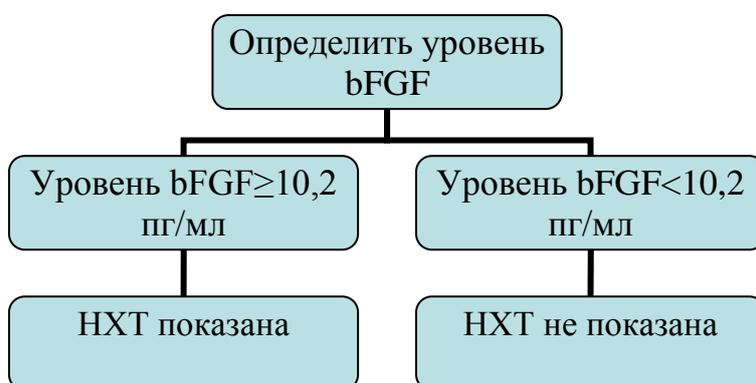


Рис. 20. Алгоритм стратификации больных НМРЛ в плане прогнозирования НХТ.

Таким образом, определен пороговый уровень ростовых факторов, позволяющий прогнозировать положительный (для VEGF  $\geq 245,0$  пг/мл и для bFGF  $\geq 10,2$  пг/мл) эффект НХТ, что позволяет выделить группу пациентов НМРЛ с планируемым положительным эффектом НХТ на основании выявленной корреляции между исходными уровнями VEGF и bFGF и эффектом лечения.

Изученные уровни ростовых факторов позволят выделить группу пациентов с прогнозируемым положительным эффектом от НХТ, что в,

целом, приведет к улучшению результатов лечения больных НМРЛ III стадии. Полученные данные необходимы для оптимизации тактики ведения и лечения конкретного пациента с НМРЛ III стадии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпидемиологические и статистические данные свидетельствуют о том, что рак лёгкого продолжает оставаться острой медицинской и социальной проблемой [1, 2, 5]. Несмотря на то, что хирургическое вмешательство по-прежнему остаётся стандартом и основным этапом радикального лечения НМРЛ, однако даже после радикальных хирургических вмешательств 5-летняя выживаемость этих пациентов остается низкой [1, 2, 4, 5].

По данным К.К. Лактионова, 5-летние результаты хирургического лечения больных с большей распространенностью опухоли прогрессивно ухудшаются, при ПА и ПБ стадиях НМРЛ выживаемость находится в пределах 30-40%, при ПИА стадии выживаемость составляет 15-20%, при ПИБ стадии – только 10-12% [22, 24].

Возможности комбинированного лечения НМРЛ с применением химиотерапии изучают около 40 лет. Целесообразность метода подтверждена результатами экспериментальных исследований. Необходимость дополнения операции лекарственным лечением подтверждается клиническими наблюдениями, свидетельствующими о более высокой чувствительности метастазов, чем первичной опухоли. Опухолевые клетки, циркулирующие в крови, становятся более чувствительны к лекарственному воздействию.

Химиотерапию в плане комбинированного лечения применяют в пред- и послеоперационном периодах. В настоящее время наиболее изучена эффективность послеоперационной химиотерапии, которую применяют для подавления жизнедеятельности опухолевых клеток, их комплексов и субклинических метастазов, недоступных для хирургического или лучевого воздействия [6,9,27,28].

Основная задача НХТ заключается в повреждении опухолевых клеток, снижении степени их злокачественности, «санации» лимфатических путей корня легкого и средостения с целью предупреждения лимфогенного и

гематогенного метастазирования, а также рецидива болезни. Эффективность предоперационной химиотерапии при раке легкого определяется также уменьшением размеров опухоли и метастазов, улучшением функции внешнего дыхания, дистрофическими и некробиотическими изменениями в опухолевой ткани. Измененные в результате химиотерапии опухолевые клетки утрачивают способность давать начало новым очагам рака [22, 28].

Эти данные подтверждают необходимость включения неоадьювантной химиотерапии в комбинированные схемы лечения НМРЛ. Таким образом, знание прогностических и предиктивных маркеров эффекта НХТ высоко актуально, так как позволит правильно использовать арсенал цитостатической терапии, индивидуализировать подход к лечению конкретного пациента, рационально составить план ведения больного, увеличить вероятность выполнения циторедуктивных оперативных вмешательств, избежать использования неэффективных препаратов, и, в конечном итоге, продлить жизнь больных с диссеминацией опухолевого процесса [28, 37]

М.И. Давыдов и соавторы [13-15] представили обобщенные результаты 5 исследовательских центров России по использованию гемцитабина и цисплатина в качестве НХТ резектабельного НМРЛ. Объективный ответ получен у 44,9% больных, причем полная регрессия опухоли отмечена у 9,8% больных. Однолетняя общая выживаемость составила 74,4%, безрецидивная выживаемость – 61,8%. Авторы положительно оценивают достигнутые результаты лечения при ранних стадиях НМРЛ и считают перспективным продолжение изучения данной комбинации препаратов в качестве НХТ.

Ряд авторов сообщает о целесообразности назначения НХТ больным с более распространенным опухолевым процессом (Т3N1) и ее преимуществе перед послеоперационной химиотерапией [68,69]. Хотя преимущества того или иного режима НХТ в настоящее время находятся в процессе изучения и

пока нет однозначной точки зрения в плане рекомендаций по ее применению в лечении немелкоклеточного рака легкого [58].

По сообщению V. Raemdonck, у 62% больных НМРЛ был выявлен положительный ответ на НХТ [187]. Предоперационная химиотерапия используется, в основном, в операбельных случаях и применяется с целью предупредить дальнейшее распространение опухоли в ходе хирургического вмешательства [6].

Опубликованы результаты нескольких исследований, которые изучали целесообразность назначения НХТ у больных с IIIA стадией. Контрольные группы составили больные после оперативного лечения в самостоятельном варианте или после операции и с применением адъювантной лучевой терапии [120, 141]. Два исследования были прекращены досрочно, так как промежуточный анализ показал преимущество предоперационной химиотерапии, причем предоперационная химиотерапия не увеличивала послеоперационную летальность по сравнению с контрольной группой.

Достаточно эффективным методом лечения оказалось использование НХТ, включающей производные платины, у больных НМРЛ IIIA стадии. Результаты рандомизированных исследований при IIIB стадии показали, что комбинированная терапия с использованием НХТ позволяет достоверно увеличить показатели 2-летней выживаемости [162].

Согласно данным Миллер С.В., после проведения НХТ в большинстве случаев имелась частичная регрессия опухоли, которая была отмечена у 40,9% пациентов [25].

В нашем исследовании после проведения 2-х циклов НХТ у подавляющего большинства больных (72%) отмечалась стабилизация опухолевого процесса, у 21% пациента выявлена частичная регрессия опухоли, этим больным проведен 3 цикл химиотерапии в выбранном режиме; только в 7% случаев определялось прогрессирование опухолевого заболевания.

Мы сравнили количество осложнений у пациентов, получающих НХТ и больных без проведения НХТ. В нашем исследовании у 73 (36,9%) больных наблюдались послеоперационные осложнения.

Наиболее часто у больных НМРЛ встречались следующие послеоперационные осложнения: дыхательная недостаточность (28,8%), нарушение сердечного ритма (17,7%), пневмония (16,7%), развитие подострого легочного сердца (14,1%). При сравнении группы больных, получающих НХТ, и группы без нее достоверных различий по количеству осложнений между группами получено не было ( $p < 0,05$ ). Мы провели сравнительный анализ выживаемости группы больных, получающих НХТ с пациентами без проведения НХТ.

По нашим данным, при анализе общей актуриальной выживаемости у больных НМРЛ было выявлено, что в группе больных, получающих НХТ, отмечено достоверное увеличение 3-х-летней выживаемости до 49,5% в сравнении с больными НМРЛ без НХТ 40,9% ( $p = 0,006$ ,  $\chi^2 = 7,57$ ).

Медиана общей выживаемости у больных с использованием НХТ составила 16 месяцев и оказалась достоверно выше по сравнению с пациентами без НХТ (медиана общей выживаемости – 13). Медиана безрецидивной выживаемости у больных НМРЛ с использованием НХТ также оказалась выше и составила 11 месяцев в сравнении с пациентами без НХТ. Кроме того, при сравнении группы больных, получающих НХТ, и группы без нее достоверных различий по количеству осложнений между группами получено не было ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, включение НХТ в комбинированные схемы лечения улучшает показатели выживаемости у больных НМРЛ III стадии и не увеличивает количество осложнений.

Изучение ростовых факторов – VEGF и bFGF в качестве факторов прогноза при немелкоклеточном раке легкого проводили многие исследователи. По данным многих исследователей, у большинства больных

НМРЛ наблюдалась повышенная экспрессия VEGF-C и VEGFR-3 [108,121, 133].

По сообщению A. Iwasaki с соавторами, высокие уровни VEGF и bFGF коррелировали с неблагоприятным прогнозом и худшими показателями выживаемости, причем, достоверно более высокие уровни ростовых факторов наблюдались у больных с метастатическим поражением лимфоузлов [108].

По сообщению Kiyonobu Ueno с соавт., уровни bFGF у больных со всеми гистологическими типами опухоли были значительно выше, чем у здоровых лиц. Уровень bFGF не различался у пациентов с различными стадиями НМРЛ, в то же время при мелкоклеточном раке легкого у респондеров (химио- и/или лучевая терапия) уровни bFGF были значительно выше, чем у нон-респондеров [121].

По данным Brattstrom D. с соавторами, высокие уровни bFGF и VEGF коррелировали с более плохим прогнозом и низкой выживаемостью у пациентов с НМРЛ [53, 54].

К аналогичному выводу пришли Kido и соавт. [53], установив значительные различия в сывороточных уровнях VEGF у респондеров и нон-респондеров на лучевую терапию у больных раком легкого, в то же время не выявили существенных различий в уровне VEGF до начала терапии.

В то же время Ueno и соавторы [121] исследовали 60 пациентов с НМРЛ и 46 больных с мелкоклеточным раком легкого. У больных с НМРЛ не было обнаружено достоверных различий между уровнями VEGF у респондеров и нон-респондеров, однако у респондеров с мелкоклеточным раком легкого отмечены более высокие уровни bFGF, которые коррелировали с лучшей выживаемостью.

Высокие уровни bFGF и VEGF коррелировали с более плохим прогнозом и низкой выживаемостью у пациентов с нормальным уровнем тромбоцитов.

Установлена выраженная корреляция между количеством микрососудов опухоли и экспрессией в опухолевых клетках VEGF [183].

Современные исследования показали, что одним из ключевых этапов инвазии и метастазирования злокачественных новообразований, в том числе и НМРЛ, является активация ангиогенеза в опухоли [3, 12].

VEGF является потенциальным митогеном для эндотелиальных клеток сосудов. Также он оказывает мощное влияние на проницаемость сосудов, является ангиогенным белком в различных экспериментальных системах, принимает участие в процессах неоваскуляризации. Причем, наблюдается синергизм действия между VEGF и bFGF на индукцию ангиогенеза. VEGF-A также является причиной вазодилатации через NO-синтетазный путь в эндотелиальных клетках и может активировать миграцию моноцитов [3, 92, 98, 106].

Различные исследования показали, что ассоциация высокого уровня VEGF-A в сыворотке с плохим прогнозом у пациентов со злокачественными опухолями может коррелировать с повышенным содержанием тромбоцитов. Опухоли могут секретировать цитокины и факторы роста, которые стимулируют продукцию мегакариоцитов в костном мозге и повышают содержание тромбоцитов. Это, в свою очередь, может приводить к другому, непрямому усилению доставки VEGF-A к опухоли. Более того, VEGF-A вовлечен во множество других патологических процессов, ассоциированных с усилением ангиогенеза или увеличением проницаемости сосудов [106].

Литературные данные подтверждают роль bFGF в опухолевом неоангиогенезе. Повышение уровня этого фактора коррелирует со степенью агрессивности процесса при многих солидных опухолях, лейкозах и может служить прогностическим фактором агрессивности опухолевого процесса.

В настоящее время значимой проблемой является недостаточно эффективный выбор химиопрепаратов для лечения конкретного больного, основанный на использовании стандартных и известных прогностических критериев.

Это говорит о необходимости поиска новых предикторов для оптимизации выбора химиопрепаратов [100, 148].

В нашем исследовании уровень ростовых факторов – VEGF и bFGF у больных НМРЛ оказался достоверно выше по сравнению с контрольной группой (здоровыми людьми), причем взаимосвязи между уровнями VEGF и bFGF и гендерным фактором у пациентов с НМРЛ и здоровых людей не наблюдалось, также мы не обнаружили зависимости уровней VEGF и bFGF от возраста пациентов НМРЛ, что совпадает с данными других исследователей ( $p > 0,05$ ).

Мы проанализировали содержание исходных уровней ростовых факторов в зависимости от степени дифференцировки опухоли у больных НМРЛ. Оказалось, что у больных с низкой и высокой степенями дифференцировки достоверно чаще встречался средний уровень VEGF, у больных с умеренной степенью дифференцировки также превалировал средний уровень VEGF, но различия были статистически незначимы ( $p > 0,05$ ).

При аналогичном анализе уровня bFGF выявлено, что превалирует средний уровень фактора у всех больных НМРЛ, однако только у пациентов с низкой и высокой степенями дифференцировки различия оказались статистически достоверны. У больных НМРЛ с высокой степенью дифференцировки достоверно реже отмечался высокий уровень фактора.

Эффект стабилизации достоверно чаще отмечен у больных НМРЛ с умеренной ( $\chi^2=32,18$ ,  $p=0,000$ ) и высокой степенями ( $\chi^2=34,6$ ,  $p=0,000$ ) дифференцировки и плоскоклеточным раком. Интерес представляет тот факт, что эффект химиотерапии в виде прогрессирования не зависел от типа дифференцировки опухоли.

Мы использовали ростовые факторы в качестве прогностических и предикторных критериев эффективности НХТ.

Нами проведен анализ содержания ростовых факторов в зависимости от эффекта НХТ в группе больных НМРЛ. Оказалось, что исходно сывороточный уровень VEGF не зависел от эффекта проводимой

химиотерапии. Вместе с тем концентрация bFGF до лечения в группе больных с частичным регрессом определялась на более высоком уровне, чем у больных с отсутствием эффекта.

Для определения прогностической значимости VEGF и bFGF эффекта НХТ у больных НМРЛ использовался ROC-анализ. Полученные данные в результате ROC-анализа стали основой для оценки прогностической значимости VEGF и bFGF в отношении выявления больных НМРЛ с положительным эффектом от проводимой терапии.

Так, при пороговом значении VEGF  $\geq 245,0$  пг/мл, его чувствительность и специфичность в прогнозе достижения положительного эффекта от химиотерапии составили соответственно 42,9 % и 85,7 % (S=0,514; CI 95 %: 0,264-0,763).

Нами установлено, что пороговое значение bFGF  $\geq 10,2$  пг/мл позволяет прогнозировать хороший эффект от проводимой химиотерапии с чувствительностью 71,4 % и специфичностью 80,6 % (S=0,731; CI 95%: 0,497-0,966).

Мы также провели сравнительный анализ содержания ростовых факторов в зависимости от стабилизации или прогрессирования после проведения НХТ в группе больных НМРЛ.

Полученный в результате ROC-анализа уровень VEGF  $\geq 780,0$  нг/мл (S=0,475; ДИ 0,253-0,697) позволяет прогнозировать эффект стабилизации от проведения НХТ у больных НМРЛ с чувствительностью 71,4% и специфичностью 51,4%.

Прогностическая значимость в отношении эффекта стабилизации от проводимой НХТ выявлена для порогового уровня bFGF  $\geq 11,3$  нг/мл, что позволяет прогнозировать стабилизацию у больных НМРЛ с чувствительностью 56,9 % и специфичностью 71,4 % (S=0,579; ДИ 0,367-0,791).

Для подтверждения взаимосвязи исходных уровней ростовых факторов с эффектом от проведения НХТ в 1-ой группе больных НМРЛ был проведен

корреляционный анализ. В нашем исследовании после проведения НХТ концентрация VEGF ( $p=0,000$ ) и bFGF ( $p=0,005$ ) достоверно уменьшилась (критерий Вилкоксона для связанных выборок).

Оказалось, что исходный уровень VEGF коррелирует с положительным эффектом от химиотерапии (коэффициент корреляции Пирсона – 0,77); также выявлена корреляция между уровнем bFGF и эффектом лечения (коэффициент корреляции Пирсона – 0,23).

Мы провели анализ выживаемости в зависимости от перцентильных значений уровней ростовых факторов в каждой группе. В группе больных, не получающих НХТ, не было выявлено значимых различий в общей выживаемости в зависимости от сывороточного уровня VEGF.

Однако, у больных 1-ой группы с исходно низким уровнем VEGF общая 5-летняя выживаемость составила 48 % против 41 % и 38 % со средним и высоким содержанием ростового фактора (Log Rank-тест,  $p=0,006$ ).

Также выявлено, что общая 5-летняя выживаемость составила 29 % у больных 2-ой группы, имеющих низкий уровень bFGF против 26 % и 18 % со средним и высоким уровнями ростового фактора (Log Rank-тест,  $p=0,005$ ). Отмечена тенденция к увеличению 5-летней выживаемости после НХТ у больных с исходно более низким уровнем bFGF до 44 % против 40 % со средним и высоким содержанием данного ростового фактора, соответственно.

Таким образом, проведённый в настоящем исследовании подход к лечению с включением НХТ позволил не только оптимизировать и улучшить результаты лечения больных НМРЛ, но и выделить категорию больных с предполагаемым положительным ответом на проведение НХТ.

Такое решение проблемы, с одной стороны, позволяет на основе определения ростовых факторов скрининг-стратифицировать пациентов по характеру ответа на проводимую химиотерапию, а, с другой, обуславливает необходимость определения пороговых уровней ростовых факторов в

сыворотке, имеющих решающее значение в определении тактики дальнейшего ведения пациентов с НМРЛ.

## ВЫВОДЫ

1. Для пациентов немелкоклеточным раком легкого III стадии характерны повышенные уровни сосудистого эндотелиального фактора роста и основного фактора роста фибробластов, достоверно уменьшающиеся после проведения неоадьювантной химиотерапии.
2. Исходный уровень ростовых факторов коррелирует с эффектом от неоадьювантной химиотерапии. Стабилизация достоверно чаще отмечена у больных с плоскоклеточным раком ( $\chi^2=39,6$ ,  $p=0,000$ ) и умеренной ( $\chi^2=32,18$ ,  $p=0,000$ ) и высокой степенями ( $\chi^2=34,6$ ,  $p=0,000$ ) дифференцировки.
3. Применение неоадьювантной химиотерапии в комбинированном лечении не увеличивает количество осложнений у больных с немелкоклеточным раком легкого III стадии (23% против 26% в группе без использования неоадьювантной химиотерапии,  $p \leq 0,05$ ).
4. Использование неоадьювантной химиотерапии у больных с немелкоклеточным раком легкого III стадии сопровождается увеличением 3-х-летней выживаемости (49,5% против 40,9%,  $p=0,006$ ,  $\chi^2=7,57$ ), медианы общей выживаемости (16 против 11 месяцев) и безрецидивной выживаемости (13 против 9,7) в сравнении с хирургическим лечением без неоадьювантной химиотерапии.
5. У больных после неоадьювантной химиотерапии общая 5-летняя выживаемость оказалась достоверно выше (48 % против 41 % и 38 %,  $p=0,006$ ) с исходно высоким уровнем сосудистого эндотелиального фактора роста и с исходно низким (29 % против 26 % и 18 %,  $p=0,005$ ) уровнем основного фактора роста фибробластов.
6. Пороговое значение основного фактора роста фибробластов  $\geq 10,2$  пг/мл позволяет прогнозировать хороший эффект от проводимой химиотерапии с чувствительностью 71,4 % и специфичностью 80,6 %, в то же время чувствительность и специфичность сосудистого эндотелиального фактора роста в плане прогнозирования неоадьювантной химиотерапии составила 42,9 % и 85,7%, соответственно.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В качестве прогностических и предиктивных маркеров у больных немелкоклеточным раком легкого III стадии при планировании комбинированного лечения определять уровни сосудистого эндотелиального фактора роста и основного фактора роста фибробластов.
2. Уровень основного фактора роста фибробластов  $\geq 10,2$  пг/мл указывает на необходимость проведения неоадьювантной химиотерапии у больных немелкоклеточным раком легкого III стадии.
3. Больных немелкоклеточным раком легкого III стадии с исходным уровнем основного фактора роста фибробластов  $< 10,2$  пг/мл рассматривать как кандидатов для хирургического лечения без неоадьювантной химиотерапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Акопов, А.Л. Пути улучшения результатов хирургического лечения местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого.: Автореф. дис... д-ра мед. наук / А.Л. Акопов. – СПб., 2001. – 28 с.
2. Аксель, Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ / Е.М. Аксель, М.И. Давыдов. – М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2002. – С. 85-106.
3. Алистратов, А.В. Зависимость уровня фактора роста эндотелиальных клеток в сыворотке крови от характеристик роста карциномы 3LL у мышей линии C57BL6 / А.В. Алистратов, В.Б. Винницкий, И.А. Лисняк // Экспериментальная онкология. – 2002. – №1. – С.64-68.
4. Аничков, Н.М. Биология опухолевого роста (молекулярно-медицинские аспекты) / Н.М. Аничков, И.М. Кветной, С.С. Коновалов // СПб.: Издательство «Прайм-Еврознак», 2004. – 224 с.
5. Арсеньев, А.И. Адьювантная химиотерапия и лучевая терапия операбельного немелкоклеточного рака легкого / А.И. Арсеньев // Практическая онкология. – Т. 7, № 3 – 2006. – С. 154-160.
6. Барчук, А.С. Клинико-морфологические параллели при бронхоальвеолярном раке легкого / А.С. Барчук, А.И. Арсентьев, К.М. Пожарисский // Вопросы онкологии. – 2003. – Т. 49, №3. – С. 316-332.
7. Барчук, А.С. Стандарты лечения немелкоклеточного рака легкого / А.С. Барчук // Вестник РОНЦ. – 2003. – № 1. – С. 3-7.
8. Бисенков, Л.Н. Хирургия рака легкого в далеко зашедших стадиях заболевания / Л.Н. Бисенков, С.В. Гришаков, С.А. Шалаев // СПб.: Гиппократ, 1998. – 379 с.
9. Вагнер, Р.И. Опухоли легких / Р.И. Вагнер // СПб., 2008 – 164 с.
10. Воробьев, А.В. Комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого стадии с неoadьювантной химиотерапией и интраоперационным

- облучением на фоне радиосенсибилизации: автореф. дис... канд. мед. наук / А.В. Воробьев. – Томск, 2010. – 24 с.
11. Гагуа, Р.О. Результаты хирургического лечения рака легкого при распространении опухоли T3N1-2 и T4N1-2 / Р.О. Гагуа, В.О. Кучава, Д.М. Гиоргадзе и др. // IV съезд онкологов и радиологов СНГ. Материалы съезда, Баку – 2006. – С. 108.
12. Георгиев, Г.П. Молекулярно-генетические механизмы прогрессии опухолей / Г.П. Георгиев // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – Т.6., №11. – С. 2-7.
13. Давыдов, М.И. Рак легкого / М.И. Давыдов, Б.Е. Полоцкий // Москва: «Радикс», 1994 – 210 с.
14. Давыдов, М.И. Результаты хирургического и комбинированного лечения больных плоскоклеточным раком легкого IV, IVA и IVB стадий / М.И. Давыдов, В.П. Потанин, А.В. Потанин // III съезд онкологов и радиологов СНГ: Мат. съезда: часть II. – Минск: ОДО «Тонпик» – 2004. – С. 90.
15. Давыдов, М.И. Современные принципы выбора лечебной тактики и возможность хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого / М.И. Давыдов, Б.Е. Полоцкий // В сборнике - Новое в терапии рака легкого, под редакцией Н.И. Переводчиковой, М., 2003. – С. 41-53.
16. Делекторская, В.В. Молекулярно-биологические маркеры прогноза в первичных и метастатических опухолях / В.В. Делекторская, А.Г. Перевощиков, Н.Е. Кушлинский // Клин. лабораторная диагностика. – 2004. – №9. – С. 5-8.
17. Завьялов, А.А. Совершенствование комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии: Автореф. дис.... д-ра мед. наук / А. А. Завьялов. – Томск, 2005. – 40 с.
18. Зборовская, И.Б. Новое в терапии рака легкого. Детекция молекулярных нарушений, характерных для рака легкого, возможности использования в клинической практике / И. Б. Зборовская, В. В Чижиков. – Москва, 2003. – с. 4-7.

19. Зборовская, И.Б. Молекулярно-генетические маркеры при раке легкого: онкогены и гены супрессоры. Новое в терапии рака легкого. / И.Б. Зборовская, А.Г. Татосян. – Bristol-Myers Squibb, 1997. – С. 5-17.
20. Имянитов, Е.Н. Молекулярная патология рака легкого: клинические аспекты / Е.Н. Имянитов // Практическая онкология. – Т.6, №3. – 2006. – С. 131-137.
21. Карамышева, А.Ф. Ангиогенез опухоли: механизмы, новые подходы к терапии. Канцерогенез / А.Ф. Карамышева. – М.: Научный мир, 2000. – С. 298-309.
22. Лактионов, К.К. Прогностические и предсказывающие факторы у больных немелкоклеточным раком легкого / К.К. Лактионов, М.И. Давыдов, Б.Е. Полоцкий, И.Б. Зборовская // Практическая онкология. – Т.7, № 3 – 2006. – С. 145-153.
23. Левченко, Е.В. Совершенствование методов хирургического, комбинированного и комплексного лечения немелкоклеточного рака легкого. Автореферат дис. ... д-ра мед. наук / Е. В. Левченко. – СПб.– 2005. – 34 с.
24. Мерабишвили, В.М. Выживаемость онкологических больных / В.М. Мерабишвили. – СПб.: ООО «Фирма КОСТА», 2006. – 440 с.
25. Миллер, С.В. Неoadьювантная химиотерапия в комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого / С.В. Миллер, С.А. Тузиков, В.Е. Гольдберг и др. // Российский онкологический журнал. – 2009. – №2. – С. 31-34.
26. Морозов, В.П. Генетические факторы риска развития рака легкого: автореф. дис. ...канд. мед. наук / В. П. Морозов. – Барнаул, 2003. – 22 с.
27. Орлова, Р.В. Современное стандартное лечение больных немелкоклеточным раком легкого с учетом стадии заболевания / Р.В. Орлова // Практическая онкология. 2000. – №3. – С. 17-20.
28. Переводчикова, Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Н. И. Переводчикова. – М.: Практическая медицина. – 2011. – 512 с.

29. Полежаев, А.А. Хирургическое и комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.А. Полежаев. – Владивосток, 1999. – 28 с.
30. Полежаев, А.А. Опыт комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого с применением неоадьювантной полихимиотерапии / А.А. Полежаев, С.В. Ступина, О.Н. Булатова // Российский онкологический журнал. – 2008. – №4. – С. 31-35.
31. Полоцкий, Б.Е. Хирургическое лечение немелкоклеточного рака легкого: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Б.Е. Полоцкий. – М., 1995. – 52 с.
32. Порханов, В.А. Хирургическое лечение пациентов с IIIA стадией немелкоклеточного рака / В.А. Порханов, В.С. Мова, В.Б. Кононенко и др. // Вопросы онкологии. – 2000. – №1. – С. 74-76.
33. Стилиди, И.С. Хирургическое лечение рака легкого / И.С. Стилиди, М.Д. Тер-Ованесов // Практическая Онкология. – №3. – 2000. – С. 21-23.
34. Татосян, А.Г. Онкогены. Канцерогенез / А.Г. Татосян. – М.: Научный мир, 2000. – С. 57-74.
35. Трахтенберг, А.Х. Клиническая онкопульмонология / А.Х. Трахтенберг, В.И. Чиссов. – М., 2000. – 599 с.
36. Трахтенберг, А.Х. Хирургическое лечение больных немелкоклеточным раком легкого / А.Х. Трахтенберг // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 12. – С. 12-20.
37. Трахтенберг, А.Х. Рак легкого / А.Х. Трахтенберг, К.И. Колбанов // под ред. В.И. Чиссова. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2014. – 160 с.
38. Чехонин, В.П. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза / В.П. Чехонин, С.А. Шеин, А.А. Корчагина, О.И. Гурина // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 67, №2. – С. 23-34.
39. Чижиков, В.В. Соматические и наследственные молекулярно-генетические изменения, ассоциированные с развитием немелкоклеточного рака легкого: диссертация на соискание ученой степени кандидата биол. наук / В.В. Чижиков. – Москва, 2001. – 139 с.

40. Юмов, Е.Л. Комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого и молекулярные аспекты химиорезистентности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. Л. Юмов. – Томск, 2014. – 23 с.
41. Andre, F. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications / F. Andre, D. Grunenwald, J.P. Pignon et al. // J. Clin. Oncol. – 2000. – №18. – P. 2981-2989.
42. Apolinario, R.M. Prognostic value of the expression of p53, bcl-2, and bax oncoproteins, and neovascularization in patients with radically resected non-small-cell lung cancer / R.M. Apolinario, P. van der Valk, J.S. Jong et al. // J. Clin. Oncol. – 1997. – Vol. 15. – P. 2456-2466.
43. Auguste, P. Molecular mechanism of tumor vascularization / P. Auguste, S. Lemire, F. Larrieu-Lahargue et al. // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2005. – Vol. 54, 1. – P. 53-61.
44. Baillie, R. Prognostic value of vascularity and vascular endothelial growth factor expression in non-small cell lung cancer / R. Baillie, J. Carlile, N. Pandleton et al. // Journal of clinical pathology. – 2000. – Vol. 54. – P. 116-120.
45. Batchelor, T.T. AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients / T.T. Batchelor // Cancer Cell. – 2007. – Vol.1, №1. – P. 83-95.
46. Benjamin, L.E. Conditional switching of vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in tumors: induction of endothelial cell shedding and regression of hemangioblastoma-like vessels by VEGF withdrawal / L.E. Benjamin, E. Keshet // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1997. – Vol. 94, №16. – P. 8761-8766.
47. Bergers, G. Tumorigenesis and the angiogenic switch / G. Bergers, L.E. Benjamin // Nature Rev. Cancer. – 2003. – Vol. 3, №6. – P. 401-410.
48. Berghmans, T. Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo) adjuvant chemotherapy: results of a meta-analysis of the literature / Berghmans T., Paesmans M., Meert A.P. et al. // Lung Cancer. – 2005. – №49. – P.3-23.

49. Bertolini F., Mingrone W., Alietti A. et al. Thalidomide in multiple myeloma, myelodysplastic syndromes and histiocytosis. Analysis of clinical results and of surrogate angiogenesis markers / Bertolini F., Mingrone W., Alietti A. et al. // *Ann. Oncol.* – 2001. – Vol. 12, №7. – P. 987-990.
50. Bertram, J.S. The molecular biology of cancer / J.S. Bertram // *Mol. Aspects Med.* – 2001. – Vol. 21. – P. 167-180.
51. Betticher, D.C. Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase III trial / D.C. Betticher, S. H. Scmitz, M. Totsch et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 1752-1759.
52. Brattstrom, D. Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in sera from non-small cell lung cancer patients / D. Brattstrom, M. Bergqvist, A. Larsson et al. // *Lung Cancer.* – 2003. – Vol. 43. – P. 55-62.
53. Brattstrom, D. Elevated preoperative serum levels of angiogenic cytokines correlate to larger primary tumors and poorer survival in non-small cell lung cancer patients. / D. Brattstrom, M. Bergqvist, P. Hesselius et al. // *Lung Cancer.* – 2002. – Vol. 37. – P. 57-63.
54. Brattstrom, D. Serum VEGF and bFGF adds prognostic information in patients with normal platelet counts when sampled before, during and after treatment for locally advanced non-small cell lung cancer / D. Brattstrom, M. Bergqvist, P. Hesselius et al. // *Lung Cancer.* – 2004. – Vol. 43. – P. 55-62.
55. Bremnes, R.M. Angiogenesis in non-small cell lung cancer: the prognostic impact of neoangiogenesis and the cytokines VEGF and bFGF in tumours and blood / R.M. Bremnes, C. Camps, R. Sirera // *Lung Cancer.* – 2006. – Vol. 51, №2. – P.143-158
56. Brown, L.F. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a multifunctional angiogenic / Brown L.F., Detmar M., Claffey K. et al. // *Cytokine.* – 1999. – №79. – P. 233-269.

57. Butel, J.S. Viral carcinogenesis: revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease / J.S. Butel // *Carcinogenesis*. – 2000. – Vol. 21. – P. 405-415.
58. Burdett, S. A systematic review and metaanalysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer / S. Burdett, L.A. Stewart, L. Rydzewska // *J. Thorac. Oncol.* – 2006. – №1. – P. 611-621.
59. Cagini, L. Biological prognostic factors for early stage completely resected non-small-cell lung cancer / L. Cagini, M. Monacelli, G. Giustozzi et al. // *J. Surg. Oncol.* – 2000. – Vol. 74, №1. – P. 53-60.
60. Cao, Y. Tumor angiogenesis and therapy / Y. Cao // *Biomed. Pharmacother.* – 2005. – Vol. 59. – P. 340-343.
61. Cappuzzo, F. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer / F. Cappuzzo, F.R. Hirsch, E. Rossi et al. // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2005. – Vol. 97. – P. 643-655.
62. Casibang, M. Prostaglandin E2 and vasoactive intestinal peptide increase vascular endothelial cell growth factor mRNAs in lung cancer cells / M. Casibanga, S. Purdoma, S. Jakowlew // *Lung Cancer*. – 2001. – Vol. 31. – P. 203-212.
63. Charleswirth, P.J.S. Mechanism of disease: angiogenesis in urologic malignancies / P.J.S. Charleswirth, A.L. Harris // *Nature Clin. Pract.* – 2006. – Vol. 3. – P. 157-169.
64. Choma, D. Aneuploidy and prognosis of non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of published data / D. Choma, J.P. Daures, X. Quantin et al. // *Brit. J. Cancer*. – 2001. – Vol. 85 (1). – P. 14-22.
65. Cox, J. Angiogenesis and non-small cell lung cancer. / J. Cox, L. Jones, R.A. Walker et al. // *Lung Cancer*. – Vol. 27. – P. 81-100.
66. Decaussin, M. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its two receptors (VEGF-R1-Flt1 and VEGF-R2-Flk1/KDR) in non-small cell lung carcinomas (NSCLCs): correlation with angiogenesis and survival / M. Decaussin, H. Sartelet, C. Robert, D. Moro // *J. Pathol.* – 2009. – 188, №4. – P. 369-377.

67. De Marinis, F. Neoadjuvant chemotherapy for stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer / F. De Marinis, V. Gebbia, L. De Petris // *Ann. Oncol.* – 2005. – Vol. 16, №4. – P. 116-122.
68. Depierre, A. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer / A. Depierre, B. Mikkeron, D. Moro-Sibilot et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 247-253.
69. Dodge-Khatami, A. Topical vascular endothelial growth factor in rabbit tracheal surgery: comparative effect on healing using various reconstruction materials and intraluminal stents / A. Dodge-Khatami, H.W.M. Niessen, A. Baidoshvili // *European Journal of Cardio-thoracic Surgery.* – 2003. – N. 23. – P. 6-14.
70. Downey, R. Preoperative F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography maximal standardized uptake value predicts survival after lung cancer resection. / R.J. Downey, T. Akhurst, M. Gonen et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 3255-3260.
71. Du, R. HIF1 $\alpha$  induces the recruitment of bone marrow-derived vascular modulatory cells to regulate tumor angiogenesis and invasion / R. Du, V. Lu, C. Petritsch et al. // *Cancer Cell.* – 2008. – Vol.13, №3. – P. 206-220.
72. Dvorak, H.F. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis / H.F. Dvorak, L.F. Brown, M. Detmar et al. // *Am. J. Pathol.* – 1995. – Vol.146, №5. – P. 1029-1039.
73. Eerola, A.K. Apoptosis in operated small cell lung carcinoma is inversely related to tumor necrosis and p53 immunoreactivity / A.K. Eerola, U. Tormanen, P. Rainio et al. // *J. Pathol.* – 1997. – Vol. 181, №2. – P. 172-177.
74. Einhorn, M.E. Angiogenesis in cancer: molecular mechanism, clinical impact / M.E. Einhorn, A. Kleespies, M.K. Angele et al. // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2007. – Vol. 392, № 2. – P. 371–379.
75. Eriksson, P. Role of circulating cytokeratin fragments and angiogenic factors in NSCLC patients stage IIIa-IIIb receiving curatively intended treatment / P.

Eriksson, D. Brattstrom, P. Hesselius et al. // *Neoplasma*. –2006. – Vol. 53, №4. – P. 285-290.

76. Ferrara, N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor / N. Ferrara // *J. Mol. Med.* – 1999. – Vol. 77, №7. – P. 527–543.

77. Ferrara, N. Vascular Endothelial Growth Factor as a target for anticancer therapy / N. Ferrara // *Oncologist*. – 2004. – №9. – P. 2-10.

78. Ferrara, N. VEGF and the quest for tumor angiogenesis factors / N. Ferrara // *Nature Rev. Cancer*. – 2002 – 2 (10). – P. 795–803.

79. Ferrara, N. VEGF-A: a critical regulator of blood vessel growth / N. Ferrara // *Eur. Cytokine Netw.* – 2009. – 20(4). – P. 158-63.

80. Ferrara, N. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene / N. Ferrara, K. Carver-Moore, H. Chen et al. // *Nature*. – 1996. – 380 (6573). – P. 439-442.

81. Ferrara, N., Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor / Ferrara, N., Davis-Smyth T. // *Endocr. Rev.* – 1997. – 18 (1). – P. 4-25.

82. Ferrara, N. The biology of VEGF and its receptors / Ferrara, N., Gerber H.P., Le Couter J. // *Nature Med.* – 2003. – 9 (6). – P. 669–676.

83. Folkman, J. Angiogenesis / J. Folkman // *Annu. Rev. Med.* – 2006. – № 57. – P. 1-18.

84. Folkman, J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis / J. Folkman // *Semin. Oncol.* – 2002. – Vol. 29. – P. 15-18.

85. Folkman, J. Tumor angiogenesis / J. Folkman. – Baltimore: Williams and Wilkins, 1997. – P. 181-204.

86. Frong, K. Molecular pathogenesis of lung cancer / K. Frong // *J. Thorac. Cardiovascular. Surg.* – 1999. – Vol. 345. – P. 1136-1142.

87. Fujimoto, K. Small peripheral pulmonary carcinomas evaluated with dynamic MR Imaging: correlation with tumor vascularity and prognosis / F. Kiminori, A. Toshi, L. Nestor // *Radiology*. – 2003. –Vol. 227. –P. 786-793.

88. Galligoni, E. Angiogenesis and antiangiogenic agents in non-small cell lung cancer / E. Galligoni, A. Ferro. // *Lung Cancer*. – 2001. – Vol. 34. – P. 3-7.

89. Gerber, H.P. Vascular endothelial growth factor induces expression of the antiapoptotic proteins Bcl-2 and A1 in vascular endothelial cells / H.P. Gerber, V. Dixit, N. Ferrara // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273, suppl. 21. – P. 13313-13316.
90. Gerber, H.P. Vascular endothelial growth factor regulates endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signal transduction pathway. Requirement for Flk-1/KDR activation / H.P. Gerber, A. McMurtrey, J. Kowalski et al. // *J. Biol. Chem.* – 1998. – 273 (46). – P. 30336–30343.
91. Giatromanolaki, A. Coexpression of MUC1 glycoprotein with multiple angiogenic factors in Non-Small Cell Lung Cancer Suggests coactivation of angiogenic and migration pathways. / A. Giatromanolaki, M.I. Koukourakis, E. Sivridis // *Clinical Cancer Research.* –2000. – Vol. 6. –P. 1917-1921.
92. Gisterek, I. Evaluation of prognostic value of VEGF-C and VEGF-D in breast cancer-10 years follow-up analysis / I. Gisterek, R. Matkowski, J. Kozlak et al. // *Anticancer Res.* – 2007. - №27 – P.2797-802.
93. Goddard, J.C. Microvessel density at presentation predicts subsequent muscle invasion in superficial bladder cancer / J.C. Goddard, C.D. Sutton, P.N. Furness et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2003. – Vol. 9. – P. 2583–2586.
94. Graeven, U. Serum levels of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in patients with soft-tissue sarcoma / U. Graven, N. Andre, E. Achilles et al. // *J. Cancer Research Clin. Oncol.* – 2000. – 125(10).– P. 577-581.
95. Greenberg, D.A. From angiogenesis to neuropathology / D.A. Greenberg, K. Jin // *Nature.* – 2005. – 438 (7070). – P. 954–959.
96. Guiu, S. Bevacizumab/irinotecan. An active treatment for recurrent high grade gliomas: preliminary results of an Multicenter Study / S. Guiu // *Rev. Neurol.* – 2008. – №164 – P. 588–594.
97. Guo, S. Vascular endothelial growth factor receptor-2 in breast cancer / S. Guo, L.S. Colbert, M. Fuller et al. // *Biochim Biophys Acta.* – 2010. - №1806(1). – P. 108-21.

98. Han, H. Vascular endothelial growth factor expression in stage I non-small cell lung cancer correlates with neoangiogenesis and a poor prognosis / H. Han, J. F. Silvermann, T.S. Santucci et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2001. – №8 (1). – P. 72-79.
99. Hanai, J. Endostatin causes G1 arrest of endothelial cells through inhibition of cyclin D1 / J. Hanai, M. Dhanabal, S.A. Karumanchi et al. // *J. Biol. Chem.* – 2002. – 277 (19). – P. 16464-16469.
100. Hansen, H.H. Lung cancer therapy / H.H. Hansen, P.A. Bunn // Taylor&Francis. – 2005. – P. 65-105.
101. Harmey, J.H. Vascular endothelial growth factor (VEGF), a survival factor for tumour cells: implications for antiangiogenic therapy / Harmey J.H., Bouc hier-Hayes D. // *Bioessays.* – 2002. – 24 (3). – P. 280-283.
102. Herbst, R. Angiogenesis and lung cancer: prognostic and therapeutic implications / R. Herbst, A. Onn, A. Sandler // *Journal of Clinical Oncology.* – 2005. – Vol. 23. – P. 3243-3256.
103. Hirsch, F. Epidermal growth factor family of receptors in preneoplasia and lung cancer: perspectives for targeted therapies / F. Hirsch, G. Scagliotti, C. Langer et al. // *Lung Cancer.* – 2003. – Vol. 41. – P. 29-42.
104. Holash, J. Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF / J. Holash // *Science.* – 1999. – 284 (5422). – P. 1994–1998.
105. Holmes, D.I. The vascular endothelial growth factor (VEGF) family: angiogenic factors in health and disease / D.I. Holmes, I. Zachary // *Genome Biol.* – 2005. – №6 (2). – P. 209.
106. Holmes, K. Vascular endothelial growth factor receptor-2: structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition / K. Holmes, O.L. Roberts, A.M. Thomas et al. // *Cell Signal.* – 2007. – 19 (10). – P. 2003–2012.
107. Inoue, K. The prognostic value of angiogenesis factor expression for predicting recurrence and metastasis of bladder cancer after neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy / Inoue K., Slaton J.W., Karashima T. et al. // *Clin. Cancer. Res.* – 2000. – Vol. 6. – P. 4866-4873.

108. Iwasaki, A. Basic fibroblast growth factor (bFGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels, as prognosis indicators in NSCLC / A. Iwasaki, M. Kuwahara, Y. Yoshinaga et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2004. – 25(3). – P. 442-448.
109. Jain, R.K. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy / R.K. Jain // *Science*. – 2005. – 307 (5706). – P. 58–62.
110. Jain, R.K. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy / R.K. Jain // *Nature Med.* – 2001. – 7 (9). P. 987-989.
111. Joensuu, H. Soluble syndecan-1 and serum basic fibroblast growth factor are new prognostic factors in lung cancer. / H. Joensuu, A. Anttonen, M. Eriksson et al. // *Cancer Research*. –2002. – Vol. 62. – P. 5210-5217.
112. Junker, K. Prognostic factors in stage I/II non-small cell lung cancer. / K. Junker // *Lung Cancer*. – 2001.–Vol. 33. – P. 17-24.
113. Kawasaki, M. The utility of p53 immunostaining of transbronchial biopsy specimens of lung cancer: p53 overexpression predicts poor prognosis and chemoresistance in advanced non-small cell lung cancer / M. Kawasaki, Y. Nakanishi, K. Kuwano et al. // *Clin. Cancer. Res.* – 1997. – V.7 – P.1195-200
114. Kalomenidis, I. Combined expression of p53, Bcl-2, and p21WAF-1 proteins in lung cancer and premalignant lesions: association with clinical characteristics / I. Kalomenidis, D. Orphanidou, G. Papamichalis et al. // *Lung*. – 2001 – Vol. 179, №5. – P. 265-78.
115. Keller, S.M. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIa non-small cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group / S.M. Keller, S. Adak, H. Wagner // *Ann. Thorac Surg.* – 2000. Vol.70, №2. – P.358-65
116. Keller, S.M. Complete mediastinal lymph node dissection – does it make a difference? / S.M. Keller // *Lung cancer*. – 2002. –V.36, №1. – P.7-8

117. Kido, Y. Vascular endothelial growth factor (VEGF) serum concentration changes during chemotherapy in patients with lung cancer / Y. Kido // *Kurume. Med. J.* – 2001. – Vol. 48. – P. 43-47.
118. Khan, O.A. Histological determinants of survival in completely resected T1-2N1M0 nonsmall-cell cancer of the lung / O.A. Khan, J.J. Fitzgerald, M.L. Field et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2004. – Vol. 77(4). – P. 1173-1178.
119. Kim, H.L. Using tumor markers to predict the survival of patients with metastatic renal cell carcinoma / Kim H.L., Seligson D., Liu X et al. // *J. Urol.* 2005. – Vol. 173. – P.1496-1501.
120. Kim, S. Neoadjuvant weekly paclitaxel/cisplatin chemotherapy (WTP) with concurrent thoracic chemoradiation followed by surgical resection for stage IDA (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Phase II study II / S. Kim, H. Sohn, C. Suh et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – № 18S, Part 1. – P. 17036.
121. Kiyonobu, Ueno. Increased serum levels of basic fibroblast growth factor in lung cancer patients: relevance to response of therapy and prognosis / Kiyonobu U., Yoshikazu I., Tomoya K., Shigeto H. // *Lung Cancer.* – 2001. – Vol. 31. – P. 213-219
122. Kumar, C. Targeting integrins alpha v beta 3 and alpha v beta 5 for blocking tumor-induced angiogenesis / C. Kumar, L. Armstrong, Z. Yin et al. // *Adv Exp Med Biol.* – 2000. – Vol. 476. – P. 169-80.
123. Laack, E. Pretreatment serum levels of matrix metalloproteinase-9 and vascular endothelial growth factor in small-cell lung cancer / E. Laack, A. Kohler, G. Kugler // *Annals of Oncology.*– 2002.– Vol. 13.– №10.– P. 1550-1557.
124. Lamalice L. Phosphorylation of Tyr1214 within VEGFR-2 triggers the recruitment of Nck and activation of Fyn leading to SAPK2/p38 activation and endothelial cell migration in response to VEGF / Lamalice L., Houle F., Huot J. // *J. Biol. Chem.* – 2006. – 281 (45). – P. 34009-34020.
125. Lee T.H. Vascular endothelial growth factor modulates the transendothelial migration of MDA-MB-231 breast cancer cells through regulation of brain

microvascular endothelial cell permeability / Lee T.H., Avraham H.K., Jiang S. et al. // J. Biol. Chem. – 2003. – 278 (7). – P. 5277–5284.

126. Lefranc F. Possible future issues in the treatment of glioblastomas: special emphasis on cell migration and the resistance of migrating glioblastoma cells to apoptosis / Lefranc F., Brotchi J., Kiss R. // J. Clin. Oncol. – 2005. – 23 (10). – P. 2411-2422.

127. Linderholm, B. Correlation of vascular endothelial growth factor content with recurrences, survival, and first relapse site in primary node-positive breast carcinoma after adjuvant treatment // B. Linderholm, K. Grankvist, N. Wilking et al. – J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18. – P. 1423-1431.

128. Liu, L.-Z. Apigenin inhibits expression of vascular endothelial growth factor and angiogenesis in human lung cancer cells: implication of chemoprevention of lung cancer / L.-Z. Liu, J. Fang, Q. Zhou et al. // Mol. Pharmacol. – 2005. – №68. – P. 635-643.

129. Lund, E. Relationship between vessel density and expression of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in small cell lung cancer in vivo and in vitro / E. Lund, C. Thorsen, M. Petersen et al. // Clinical Cancer Research. – 2000. – Vol. 6. – P. 4287-4291.

130. Marme, D. Tumor angiogenesis: new approaches to cancer therapy / D. Marme // Ontologies. – 2001. – Vol. 24. – P.1-5.

131. Martin, J. Long-term results of combined-modality therapy in resectable non-small-cell lung cancer. / J. Martin, R.J. Ginsberg, E.S. Venkatraman et al. // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20. – P. 1989-1995.

132. Mason, J. bFGF and VEGF synergistically enhance endothelial cytoprotection via decay-accelerating factor induction. / J. Mason, E. Lidington, S. Ahmad. // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2002. – №282. – P.578-587.

133. Matsuyama, W. Serum levels of vascular endothelial growth factor dependent on the stage progression of lung cancer / W. Matsuyama, T. Hashiguchi, A. Mizoguchi et al. // Chest. – 2000. – Vol. 118. – P. 948-951.

134. Meadows, K.N. Vascular endothelial growth factor induction of the angiogenic phenotype requires Ras activation / K.N. Meadows, P. Bryant, K. Pumiglia // *J. Biol. Chem.* – 2001. – 276 (52). – P. 49289–49298.
135. Miletic, H. Anti-VEGF therapies for malignant glioma: treatment effects and escape mechanisms / H. Miletic // *Expert Opin.* – 2009. – 13 (4). – P. 455–468.
136. Millauer, B. Glioblastoma growth inhibited in vivo by a dominant-negative Flk-1 mutant / B. Millauer, L.K. Shawver, K.H. Plate et al. // *Nature.* – 1994. – 367 (6463). – P. 576–579.
137. Miyamoto, H. Evaluation of neck lymph node dissection and extended lymphadenectomy through a collar incision and median sternotomy for lung cancer / H. Miyamoto, E. Hata, Y. Sakao, R. Harada // *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi - Journal of the Japanese Association for Thoracic Surgery.* – 1995. – Vol. 43. – P. 1804-1809.
138. Murota, S. Regulation of angiogenesis by controlling VEGF receptor / S. Murota, M. Onodera, I. Morita // *New York Academy of Science.* – 2000. – №902. – P. 208-213.
139. Nagy, J.A. Vascular permeability, vascular hyperpermeability and angiogenesis / J.A. Nagy, L. Benjamin, H. Zeng et al. // *Angiogenesis.* – 2008. – 11 (2). – P.109–119.
140. Narayana, A. Antiangiogenic therapy using bevacizumab in recurrent high-grade glioma: impact on local control and patient survival / A. Narayana // *J. Neurosurg.* – 2009. – 110 (1). – P. 173–180.
141. Negrier, S. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Group Francais d'Immunotarapie / S. Negrier, B. Escudier, F. Gomes // *Annals of Oncology.* – 2002. – Vol. 13. – P. 1460-1468.
142. Nghiemphu, P.L. Bevacizumab and chemotherapy for recurrent glioblastoma: a single-institution experience / P.L. Nghiemphu // *Neurology.* – 2009. – 72 (14). – P. 1217-1222.

143. Norden, A.D. Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: efficacy, toxicity, and patterns of recurrence / D. Norden, J. Drappatz, P.Y. Wen // *Neurology*. – 2008. – 70 (10). – P. 779–787.
144. Norden, A.D. Antiangiogenic therapies for high-grade glioma / A.D. Norden, J. Drappatz, P.Y. Wen // *Nature Rev. Neurol.* – 2009. – 5 (11). – P. 610–620.
145. Nyberg, F. A. European validation study of smoking and environmental tobacco smoke exposure in nonsmoking lung cancer cases and controls. / F. Nyberg, A. Agudo, P. Boffetta. // *Lung Cancer*. – 1999. – Vol. 25. – P. 125-145
146. Obyrne, K.J. Vascular endothelial growth factor, platelet-derived endothelial cell growth factor and angiogenesis in non-small lung cancer / K.J. Obyrne, M.I. Koukourakis, A. Giatromonolaki et al. // *Br. J. Cancer* – 2000.– 82(8).– P.1427-1432.
147. O'Byrne, K. J. Towards a biological staging model for operable non-small cell lung cancer / K. J. O'Byrne, G. Cox, D. Swinson et al. // *Lung Cancer*. – 2001. – Vol. 34. – P. 83-89.
148. Olaussen, K.A. DNA Repair by ERCC1 in Non–Small-Cell Lung Cancer and Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy / K.A. Olaussen, A. Dunant, P. Fouret et al. // *The New England journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 355. – P. 983-991.
149. Pegram, M.D. Combined biological therapy of breast cancer using monoclonal antibodies directed against HER2/neu protein and vascular endothelial growth factor / M.D. Pegram, D.M. Reese // *Semin. Oncol.* – 2002. – Vol. 29. – P. 29–37.
150. Petit, J. Systemic effects of surgery: quantitative analysis of circulating basic fibroblast growth factor (bFGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) and transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) in patients with breast cancer who underwent limited or extended surgery. / J. Petit, G. Curigliano, F. Bertolini et al. // *Journal of Clinical Oncology*. –2004. –Vol. 22. – N. 14. – P. 672-678.

151. Plate, K.H. Vascular endothelial growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human gliomas in vivo / Plate K.H., Breier G., Weich H.A. et al. // *Nature*. – 1992. – 359 (6398). – P. 845-848.
152. Poon, R.T. Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients / R.T. Poon, S.T. Fan, J.J. Wong // *Clin. Oncol.* – 2001. – 19 (4). – P.1207-1225.
153. Pope, W.B. MRI in patients with high-grade gliomas treated with bevacizumab and chemotherapy / W.B. Pope, A. Lai, P. Nghiemphu et al. // *Neurology*. – 2006. – 67 (11). – P. 1258-1260.
154. Porhanov, V.A. Indications and results of sleeve carinal resection / V.A. Porhanov, I.S. Poliakov, A.P. Selvaschuk, A.I. Grechishkin // *Eur. J. Cardiothorac Surg.* – 2002. – V.22 (5). – P.685-94
155. Poulsen, H.S. Bevacizumab plus irinotecan in the treatment patients with progressive recurrent malignant brain tumours / H.S. Poulsen // *Acta Oncol.* – 2009. – 48 (1). – P. 52-58.
156. Rak, J. Oncogenes and angiogenesis: signaling three-dimensional tumor growth / J. Rak, J.L. Yu, G. Klement et al. // *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 2000. – 5 (1). – P. 24-33.
157. Ravi, R. p53-mediated repression of nuclear factor-kappaB, RelA via the transcriptional integrator p300 / R. Ravi, B. Mookerjee, Y. van Hensbergen et al. // *Cancer Res.* –1998. –Vol.58. – P.4531-36
158. Reiner, C. Transplantation of tracheal epithelial cells onto a prefabricated capsule pouch with fibrin glue as a delivery vehicle. / C. Reiner, G. Wechselberg, T. Bauer et al. // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2001.– №6.– P.1187-1193.
159. Risau, W. Mechanisms of angiogenesis / W. Risau // *Nature*. – 1997. – 386 (6626). – P. 671–674.
160. Richardson, C. Epidermal growth factor receptors and cyclooxygenase-2 in the pathogenesis of non-small cell lung cancer: potential targets for chemo-

prevention and systemic therapy. / C. M. Richardson, R. A. Sharma, G. Cox et al. // *Lung Cancer*. – 2003. – Vol. 39. – P. 1-13.

161. Robinson, C.J. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors / C.J. Robinson, S.E. Stringer // *J. Cell Sci.* – 2001. 114 (5). – P. 853-865.

162. Rosell, R. A randomised trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with NSCLC / R. Rosell, J. Gomez-Codina, C. Camps et al. // *New. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 330. – P.153-158.

163. Rosell, R. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomised controlled trial / R. Rosell, J. Gomez-Codina, C. Camps et al. // *Lung Cancer*. – 2000. – Vol. 28. – P.247-51.

164. Rosen, L.S. Clinical experience with angiogenesis signaling inhibitors: focus on vascular endothelial growth factor (VEGF) blockers / L.S. Rosen // *Cancer Control*. – 2002. – 9. – P. 36-44.

165. Rusch, V.W. Induction Chemoradiation and Surgical Resection for Superior Sulcus Non-Small-Cell Lung Carcinomas: Long-Term Results of South-West Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160) / V.W. Rusch, D.J. Giroux, M.J. Kraut et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25(3). – P. 313-318.

166. Sakao, Y. Prognosis and prognostic factor after extended lymphadenectomy in lung cancer / Y. Sakao, E. Hata, H. Miyamoto et al. // *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi – J. of the Japanese Association for Thoracic Surgery*. – 1997. –Vol. 45(5). – P.711-717.

167. Schmidt, N.O. Levels of vascular endothelial growth factor, hepatocyte growth factor/scatter factor and basic fibroblast growth factor in human gliomas and their relation to angiogenesis / N.O. Schmidt, M. Westphal, C. Hagel et al. // *Int. J. Cancer*. – 1999. – 84 (1). – P. 10-18.

168. Shibuya, M. Structure and function of VEGF/VEGF-receptor system involved in angiogenesis / M. Shibuya // *Cell Struct. Funct.* – 2001. – 26 (1). – P. 25-35.

169. Shibuya, M. Vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR1/ Flt-1): a dual regulator for angiogenesis / M. Shibuya // *Angiogenesis*. – 2006. – 9 (4). – P. 225-230.
170. Shweiki, D. Patterns of expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptors in mice suggest a role in hormonally regulated angiogenesis / D. Shweiki, A. Itin, G. Neufeld et al. // *J. Clin. Invest.* – 1993. – 91 (5). – P. 2235–2243.
171. Sinclair, S.M. The effectiveness of chemoradiation for stage III non- small-cell lung cancer patients at the Kingston Regional Cancer Center (Ontario) / S.M. Sinclair // *Masters Abstracts International*. – 2004. – Vol. 42, №1. – P. 217-219.
172. Soung, Y.H. Mutational analysis of AKT1, AKT2 and AKT3 genes in common human carcinomas / Y.H. Soung, J.W. Lee, S.W. Nam et al. // *Oncology*. 2006. – 70 (4). – P. 285-289.
173. Spiro, S.G. Lung Cancer–Where Are We Today? / S.G. Spiro, J.C. Porter // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2002. – Vol. 166.–P. 1166-1196.
174. Stupp, R. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTCNCIC trial / R. Stupp // *Lancet Oncol.* – 2009. – 10 (5). – P. 459–466.
175. Takahama, M. Frequent expression of the vascular endothelial growth factor in human non-small-cell lung cancers. / M. Takahama<sup>1</sup>, M. Tsutsumi<sup>1</sup>, T. Tsujiuchi<sup>1</sup> et al. // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. –Vol. 28. – №3. – P. 176-181.
176. Takahashi, T. Extended resection for lung cancer invading mediastinal organs / T. Takahashi, S. Akamine, M. Morinaga, T. Oka // *Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1999. –V. 47(8). – P.383-7
177. Takahashi, T. A single autophosphorylation site on KDR/Flk-1 is essential for VEGF-A-dependent activation of PLC-gamma and DNA synthesis in vascular

endothelial cells / T. Takahashi, S. Yamaguchi, K. Chida et al. // *EMBO J.* – 2001. – 20 (11). – P. 2768–2778.

178. Tamura, M. Plasma VEGF concentration can predict the tumor angiogenic capacity in non-small cell lung cancer / M. Tamura, Y. Ohta, T. Kajita // *Oncol. Rep.* – 2001. – 8(5). – P. 1097-1102.

179. Tanaka, F. Apoptotic tumor-cell death in response to cell proliferation is influenced by p53 status in resected non-small-cell lung cancer / F. Tanaka, T. Takata, T. Yamada et al. // *Lung Cancer.* – 2002. – Vol. 36 (1). – P. 27-32.

180. Tataro, C. Association of macrophages, mast cells and eosinophil leukocytes with angiogenesis and tumor stage in non-small cell lung carcinomas (NSCLC). / C. Tatarolu, A. Kargı, S. Özkal et al. // *Lung Cancer.* –2004. – Vol. 43. – P. 47-54.

181. Testa, J.R. AKT plays a central role in tumorigenesis / Testa J.R., Bellacosa A. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2001. – 98 (20). – P. 10983–10985.

182. Tille, J.C. Vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor-2 antagonists inhibit VEGF- and basic fibroblast growth factor-induced angiogenesis in vivo and in vitro. / J.C. Tille, J. Wood, S.J. Mandriota et al. // *Lung Cancer.* – 2001. –Vol. 299. – P. 1073-1085.

183. Toi, M. Vascular endothelial growth factor: its prognostic, predictive, and therapeutic implications / M. Toi, T. Matsumoto, H. Bando // *Lancet Oncol.* – 2001. – №11. – P. 667-673.

184. Tran, J. A role for survivin in chemoresistance of endothelial cells mediated by VEGF / J. Tran, Z. Master, J.L. Yu et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – Vol. 99, №7. – P. 4349-4354.

185. Turrisi, A.T. The treatment of limited small cell lung cancer - a report of the progress made and future prospects / A.T. Turrisi, C.A. Sherman // *Eur. J. Cancer.* – 2002. – №2. – P. 279-291.

186. Ueno, K. Increased serum levels of basic fibroblast growth factor in lung cancer patients: relevance to response of therapy and prognosis / K. Ueno, Y. Inoue, T. Kawaguchi et al. // *Lung Cancer.* – 2001. – №31. – P. 213-219.

187. Van Raemdonck, D.E. Surgical treatment for higher stage non-small cell lung cancer / D.E.Van Raemdonck, A. Schneider, R.J. Ginsberg // *Ann Thorac. Surg.* – 1992. – 54(5). – P. 999-1013.
188. Wang, H. Basic fibroblast growth factor causes growth arrest in MCF-7 human breast cancer cells while inducing both mutagenic and inhibitory G1 events. / H. Wang, M. Rubin, E. Fenig et al. // *Cancer Research.* – 1997. – Vol. 57. –P. 1750-1757.
189. Weidner, N. Tumor angiogenesis and metastasis correlation in invasive breast carcinoma / Weidner N., Semple J.P., Welch W.R. et al. // *N. Engl. J. Med.* 1991; 324 (1): 1–8.
190. Whang Sung, S. Effects of basic fibroblast growth factor on early revascularization and epithelial regeneration in rabbit tracheal orthotopic transplantation. / S. Whang Sung, T. Won. // *European Journal of Cardio-thoracic Surgery.* – 2001. – №19. – P. 14-18.
191. Wong, C. Induction of choroidal neovascularization by sustained release of VEGF/Bfgf in rabbits: angiographic characterization and histologic correlation on different patterns of the choroidal vascular response. / C. Wong, G. Gum, L. Hagemann // *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2005. – N. 46. –P. 1417.
192. Xia, G. Expression and significance of vascular endothelial growth factor receptor 2 in bladder cancer / G. Xia // *J. Urol.*, 2006. – Vol. 175, 4, p. 1195-1196.
193. Yoshimoto, A. Changes in angiogenic growth factor levels after gefitinib treatment in non-small cell lung cancer / A. Yoshimoto, K. Kasahara, M. Nishio et al. // *Japanese Journal of Clinical Oncology.*–2005.–Vol. 35, №3.– P. 233-238.
194. Yuan, A. Aberrant p53 expression correlates with expression of vascular endothelial growth factor mRNA and interleukin-8 mRNA and neoangiogenesis in non-small-cell lung cancer. / A. Yuan, C.J. Yu, K.T. Luh et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2002. –Vol. 4. – P. 900-910.
195. Zhao, J. Plasma level and prognostic significance of VEGF, bFGF and MMP 9 in patients with advanced non-small-cell lung cancer / J. Zhao, X.Y. Liu, Q.Y. Zhang et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – 27(11). – P. 676-679.

196. Zhou, C. Cyclooxygenase-2 expression correlates with angiogenesis and vascular endothelial growth factor expression in non-small cell lung cancer. / C. Zhou, Q. Yi and B. Su. // Lung Cancer. –2005. – Vol. 49. – P. 153.
197. Zhu, C-Q. Immunohistochemically markers of prognosis in non-small lung cancer: a review and proposal for a multiphase approach to marker evaluation. / C-Q. Zhu, W. Shin, C-H. Ling et al. // Journal of Clinical Pathology. – 2006. –№59. – P. 790-800.