

А.П. Колесник

Прогностические факторы у больных с немелкоклеточным раком лёгкого

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: немелкоклеточный рак лёгкого • маркеры прогноза • выживаемость

Рак лёгкого занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований во всём мире. Общая пятилетняя выживаемость при раке лёгкого составляет 14%. Улучшение выживаемости больных с раком лёгкого возможно при индивидуализации терапии, что в свою очередь требует изучения прогностических факторов и понимания молекулярной биологии опухоли. Среди прогностических факторов выделяют социально-экономические, клинические, морфологические, а так же факторы, связанные с лечением больных со злокачественными новообразованиями. Исследованы данные литературы, касающиеся маркеров прогрессирования при раке лёгкого с целью поиска наиболее актуальных вопросов, которые нуждаются в дальнейшем исследовании. После проведенного анализа установлено, что в настоящее время наиболее ценными в прогностическом отношении являются молекулярные маркеры. Отмечается, что с помощью оценки молекулярных свойств опухоли возможно прогнозирование эффективности лечения у больных с немелкоклеточным раком лёгкого. Особенно ценным это может быть у больных с I-II стадиями немелкоклеточного рака лёгкого, у которых необходимость проведения адъювантного лечения остаётся дискуссионным вопросом.

Прогностичні фактори у хворих на недрібноклітинний рак легенів

О.П. Колесник

Рак легенів займає провідні позиції в структурі захворюваності та смертності від злоякісних новоутворень у всьому світі. Загальне п'ятирічне виживання у хворих на рак легенів складає 14%. Покращення виживання хворих на рак легенів можливе при індивідуалізації терапії, що в свою чергу потребує вивчення прогностичних факторів та розуміння молекулярної біології пухлини. Серед прогностичних факторів виділяють соціально-економічні, клінічні, морфологічні, а також фактори пов'язані з лікуванням хворих на злоякісні новоутворення. Досліджено дані літератури щодо маркерів прогресування у хворих на рак легенів з метою пошуку найбільш актуальних питань, що потребують подальших досліджень. За результатами проведеного аналізу з'ясовується, що у сучасній онкології найбільш цінними у прогностичному відношенні є молекулярні маркери. Відмічається, що за допомогою оцінки молекулярних властивостей пухлини, можливе прогнозування ефективності лікування у хворих з недрібноклітинним раком легенів. Особливо цінним це може бути у хворих з I-II стадіями недрібноклітинного раку легенів, у яких необхідність проведення ад'ювантного лікування залишається дискусійним питанням.

Ключові слова: недрібноклітинний рак легень • маркери прогнозу • виживання

Патологія. – 2008. – Т.5, №1. – С.13-20

Prognostic factors for patients with non-small cell lung cancer

A.P. Kolesnik

Lung cancer occupy the leading position in morbidity and mortality structure from malignant tumors all over the world. Five-year survival for lung cancer average 14%. Individualization of therapy for patient with lung cancer can improve their overall survival. But for this is necessary to understanding molecular biology of tumor and prognostic factors. There are socially-economics, clinical, morphological and treatments factors. We investigated data of literature, that deal to markers of lung cancer progression. The aim of our study is search the most actual questions, that required to further investigations. After conducted analysis it is significant that molecular prognostic markers the most important. Prognosis in patients with non small cell lung cancer possible with help evaluation molecular behavior tumor. It is the most important for patients with I-II stage non small cell lung cancer, because conducting adjuvant treatment for this group is unclear.

Key words: non-small cell lung cancer • markers of prognosis • survival

Pathologia. 2008;5(1):13-20

Рак лёгкого занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований (ЗН) во всём мире. Так, из 11 миллионов вновь выявленных ЗН, 1 миллион приходится на рак лёгкого, примерно такое же количество пациентов ежегодно погибает от данного заболевания [2,29,63]. Такая высокая смертность связана с тем, что зачастую рак лёгкого проявляется клинически в поздних стадиях, и две трети больных на момент установления диагноза имеют регионарные

и/или отдалённые метастазы [31]. Общая пятилетняя выживаемость при раке лёгкого составляет 14%. Высокая смертность от рака лёгкого является серьёзной медико-социальной проблемой. На ранних стадиях рак лёгкого в сравнении с другими локализациями имеет менее благоприятный прогноз, даже если пациентам выполнены радикальные вмешательства. 24,4% пациентов с I стадией немелкоклеточного рака лёгкого (НМКРЛ), после радикальной резекции, погибают от прогрессирования заболевания [19,83].

Улучшение результатов лечения возможно при использовании новых стратегий лечения [38]. Новые подходы к проблеме рака лёгкого должны включать профилактику, скрининг, раннее выявление, новые виды лечения (радиомодификаторы, техника трёхмерного облучения, новые химиопрепараты). Кроме того, улучшение выживаемости больных с раком лёгкого возможно при индивидуализации терапии, что в свою очередь требует изучения прогностических факторов и понимания молекулярной биологии опухоли [12,26,40].

Среди прогностических факторов выделяют социально-экономические, клинические, морфологические, а так же факторы, связанные с лечением больных со ЗН [30,32].

Среди клинических факторов обсуждается прогностическое значение пола, возраста, лабораторных показателей, сопутствующей патологии, размеров опухоли и характера инвазии, наличия регионарных метастазов, длительности с момента постановки диагноза до начала специализированного лечения.

Медиана времени от появления первых симптомов до начала лечения в среднем составляет от 3,5 до 4,6 месяцев, а медиана госпитальной задержки 1,6 месяца. 35% больных получают лечение после 4 недель от их первого обращения за медицинской помощью и 52% после 6 недель. При многофакторном анализе выяснено, что прогностическое значение имеет только задержка от появления первых симптомов до начала лечения [7, 57].

Влияние пола на прогноз у больных с НМКРЛ diskutabelно. По данным Martini N. и соавт. (1999), у пациентов с раком лёгкого пол не является предсказывающим фактором риска развития рецидива или нового рака [50]. Хотя у больных мужского пола с IA стадией отмечается худшая пятилетняя выживаемость, чем у женщин (53% против 63%, $p < 0,0001$) [14].

Прогностическое значение возраста так же продолжает обсуждаться. По данным Myrdal G. и соавт. (2003), у больных I-II стадии с повышением возраста ухудшается прогноз [56]. Подобные результаты получены Chang M.Y. и соавт. (2007 г.) у пациентов со IIА стадией. Больные старше 67 лет имели худшую выживаемость после операций, в сравнении с более молодыми пациентами (52% против 65%, $p < 0,0001$) [14]. По данным других авторов, возраст не влияет на прогноз при раке лёгкого [50,67,76].

В литературе обсуждается выживаемость больных с раком лёгкого в зависимости от наличия сопутствующей патологии [4]. Отмечается, что дыхательная недостаточность, наличие послеоперационных осложнений негативно сказываются на выживаемости пациентов [56]. В тоже время количество сопутствующей патологии, не является значимым прогностическим фактором, влияющим на общую выживаемость [67]. У больных с НМКРЛ в 9-84% случаев

отмечается инфекции дыхательных путей, но влияние её на выживаемость не исследовано [6].

Перспективным направлением является определение влияния на выживаемость сывороточных белков и других компонентов крови. Ретроспективный анализ подтверждает прогностическую значимость уровня гемоглобина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), раковоэмбрионального антигена (РЭА), ретинол связывающего протеина, 1-антитрипсина, антигена к плоскоклеточным ракам [64,67]. Так, лучшая выживаемость наблюдается у больных с уровнем гемоглобина более 11 г/дл [5].

Раковоэмбриональный антиген (РЭА), является одним из маркеров развития НМКРЛ. Значимость предоперационного уровня РЭА у пациентов дискутируется. До операции повышенный уровень РЭА (более 6 нг/мл) регистрируется у 28,8% пациентов [33,49]. При уровне более 5 нг/мл 5-ти летняя выживаемость составляет 33,2% в сравнении с 79,9% при уровне менее 5,0 нг/мл [23]. По данным Iwasakia A. и соавт. (2004) выживаемость пациентов с метастазами рака лёгкого в головной мозг коррелирует с уровнем экспрессии РЭА. У пациентов с высоким уровнем РЭА трёхлетняя выживаемость составила 0%, у пациентов с нормальным уровнем РЭА – 39,6% [37].

Тенденции современной онкологии указывают на то, что назначение химиотерапии у больных с НМКРЛ должно базироваться на молекулярном строении опухоли, однако в настоящий момент это не всегда возможно. Более простой способ - оценка показателей белкового состава сыворотки крови. Одним из многообещающих в прогностическом отношении протеинов является CYFRA 21-1. CYFRA 21-1 состоит из растворимого фрагмента цитокератина 19 с молекулярной массой Mr 30000 и его уровень коррелирует со стадией НМКРЛ, выживаемостью, видом хирургического вмешательства. Показатели CYFRA 21-1 с определённой долей вероятности можно соотнести с опухолевой массой. Таким образом, снижение уровня данного маркера может помочь судить об ответе опухоли на лечение. Клиническая значимость уровня CYFRA 21-1 у больных с ранними стадиями НМКРЛ всё еще не ясна. Нормальный уровень CYFRA 21-1 в плазме составляет 2,8-3,5 нг/мл. Пятилетняя выживаемость в группе с нормальным и повышенным уровнем CYFRA 21-1 составляет соответственно 83,3% и 50,0%. Больные с высоким уровнем CYFRA 21-1 имеют значительно худший прогноз ($P = 0,006$). Многофакторный анализ показал, что уровень CYFRA 21-1 является важным прогностическим фактором (относительный риск равен 9,79, $P = 0,002$). Для более полной информации о прогностическом значении CYFRA 21-1 необходимо проведение дальнейших исследований на большем количестве пациентов [85, 88].

Отмечается, что при повышенном уровне CYFRA 21-1 значительно хуже выживаемость ($p = 0,0041$), а

у больных с повышенным уровнем РЭА более короткий безрецидивный период ($p = 0,0003$). Таким образом, больным с высоким уровнем предоперационным РЭА и CYFRA 21-1 при I стадии НМКРЛ целесообразно проведение адъювантной ХТ [52].

Хорошо известно, что у больных со ЗН, в том числе и раком лёгкого, имеется патология иммунной системы. Степень иммунных нарушений так же может иметь прогностическое значение [10]. Интерлейкин-8 и Интерлейкин-10 экспрессируются многими солидными опухолями и играют выжнюю роль в контроле роста и метастазирования рака. Интерлейкин-10 экспрессируется опухоли-ассоциированными макрофагами. Таким образом, Интерлейкины-8 и 10 могут играть роль в развитии и прогрессировании рака лёгкого, исследование этих факторов может помочь в развитии новых направлений в лечении НМКРЛ [84,94].

Кроме маркеров сыворотки крови исследовалось и прогностическое значение размеров и инвазии опухоли. Отмечается, что у больных с IA стадией при величине опухоли более 2 см выживаемость была хуже, чем при меньших опухолях (55% против 60%, $p < 0,0001$) [14]. Akaу H. и соавт. (2002) оценили выживаемость больных с периферическим НМКРЛ при наличии инвазии опухоли в париетальную плевру (1 группа) и грудную стенку (2 группа). Не отмечено различий в развитии рецидивов в обеих группах. Медиана выживания в первой группе составила 27 месяцев и 16 месяцев во второй группе. Пятилетняя выживаемость была выше в первой группе (33% против 14%) [1]. При исследовании выживания больных НМКРЛ с инвазией опухоли в диафрагму отмечено, что 5-ти летняя выживаемость составляет 33% для пациентов с поверхностной инвазией и 14,3% для больных с глубокой инвазией [91]. Инвазия артерий имеет важное прогностическое значение у больных с I стадией НМКРЛ. Так, при наличии инвазии опухоли в артерии, пятилетняя выживаемость составляет 38%, при отсутствии прорастания опухоли артериальной стенки-73% [65]. Для определения инвазии опухоли на плевру некоторыми авторами рекомендуется брать интраоперационные смывы из висцеральной и париетальной плевры. Отмечается, что в группе больных с выявленной доклинической диссеминацией по плевре прогноз хуже, чем у пациентов с отрицательным результатом смывов ($p = 0,007$) [58].

Важным прогностическим фактором для больных с раком лёгкого является состояние медиастинальных лимфатических узлов (ЛУ). Необходимо исследовать как минимум 10 ЛУ из трёх различных зон средостения [44,89,90]. Для более точной оценки состояния ЛУ средостения возможно определение микрометастазов и изолированных опухолевых клеток. Для этого применяются иммуногистохимические методики с использованием антител к AE1/AE3. Микрометастазы обнаруживаются в 2,7% ЛУ [13,56,69].

В настоящее время всё больше внимания уделяется исследованию морфологических, молекулярных маркеров прогноза. Если в середине XX-го века онкологи говорили о прогнозе, основываясь на гистологическом типе опухоли, теперь большинством авторов отмечается, что гистологический тип и дифференцировка опухоли при раке лёгкого не имеет прогностической важности в отношении выживаемости, развития рецидива или нового рака [50,66,67]. Хотя, по данным Cerfolio R.J. и соавт. (2007), у пациентов с N1 позитивным статусом, низкая дифференцировка может снижать пятилетнюю выживаемость ($p = 0,036$) [13].

Определение молекулярных аномалий при раке лёгкого в настоящее время используется для диагностики, лечения, назначения таргетной терапии. Наблюдения показали, что гиперплазия нейроэндокринных клеток и повышение секреции факторов роста могут predisполагать к развитию рака лёгкого, прогрессии и развитию резистентности к химиотерапии. Определение молекулярных аномалий позволит выявить новые подходы к лечению рака лёгкого [73,80].

Активное изучение морфологических факторов прогноза стало возможным благодаря успехам в области патофизиологии развития опухолевого процесса. В настоящее время считается, что необходимо, по меньшей мере 10-20 генетических мутаций для возникновения рака лёгкого. Эти мутации активируют онкогены (RAS, MYC, c-erbB-2, и BCL-2) и угнетают опухолевые супрессоры (RB, p53, и p16INK4A). RAS является 21-kd G протеином и определяется в 30% аденокарцином. KRAS мутации связаны с быстрым прогрессированием. Эти маркеры должны использоваться для прогнозирования эффективности ХТ и отбора пациентов для лечения. Онкоген MYC может ухудшать выживаемость при мелкоклеточном раке лёгкого (МКРЛ). Гиперэкспрессия рецептора фактора роста c-erbB-2 отмечается у 25% больных с НМКРЛ. BCL-2, регулятор апоптоза так же экспрессируется при НМКРЛ. Аномалии RB, ключевого регулятора клеточного цикла отмечается у 90 % больных МКРЛ. Имеется обратная связь между экспрессией RB и p16INK4A (оказывает противоположное RB действие). Мутация p53 отмечается от 50% у больных с НМКРЛ и 80% больных с МКРЛ [51,73]. Все вышеперечисленные изменения ведут к нарушению клеточной пролиферации, неконтролируемому росту, а так же к нарушению программируемой клеточной гибели [39,80].

Одним из важных свойств ткани является её пролиферативная активность. Пролиферативная активность в злокачественных клетках может поддерживаться несколькими механизмами, в том числе и аутокринным. Опухолевые клетки могут продуцировать свои собственные факторы роста [2]. При оценке прогностической роли пролиферативной активности и пloidности при НМКРЛ показано, что рецидивы развиваются у 64% больных с анеупloidными

опухолями и у 38% с диплоидными опухолями. Общая 5-ти и 10-ти летняя выживаемость в обеих группах составляет соответственно 33% против 62% и 25% против 51% соответственно. Наиболее важным прогностическим фактором является плоидность. Так же отмечается прогностическая важность количества клеток в S-фазе [25].

Кроме пролиферации, одним из важнейших процессов жизнедеятельности клетки является апоптоз. Отмечено, что p53 является одним из основных генов белков участвующих в апоптозе клетки. Как у курильщиков так и у некурильщиков больных раком лёгкого в одинаковой мере обнаруживаются мутации p53 [70]. Анализ мутации гена p53 может помочь дифференцировать первичные опухоли лёгких от метастатических поражений [41]. У больных с гиперэкспрессией p53 отмечалась значительно более короткая выживаемость, чем у больных p53 негативными опухолями. Также у больных с высокой экспрессией p53 отмечается больший эффект от адъювантного лечения, чем у больных с p53 негативными опухолями. Таким образом, p53 – важный маркер выживаемости и чувствительности к адъювантному лечению [87].

Наиболее полно изучено прогностическое значение рецепторов эпидермального фактора роста (РЭФР). В последние 5 лет эпидермальный фактор роста стал одной из наиболее важных мишеней при лечении злокачественных новообразований [78,79]. Гиперэкспрессия РЭФР наблюдается у 43-89% больных с НМКРЛ и ассоциируется с плохим прогнозом [77]. В клетках рака лёгкого активация РЭФР ингибирует апоптоз, стимулирует ангиогенез, скорость инвазии, метастатический потенциал, опухолевую пролиферацию [47,48]. Мутации рецептора эпидермального фактора роста отмечены у 56% больных НМКРЛ коррелируют с благоприятным прогнозом [51]. Мутации превалируют у женщин, пациентов с аденокарциномой и некурящих больных [54].

Определение мутации тирозин киназы (ТК) эпидермального фактора роста важно для прогнозирования эффективности ингибиторов тирозин киназы (гефитиниб, эрлотиниб) [54,81]. Ингибция ТК активности замедляет клеточный рост и стимулирует апоптоз. Воздействие на механизмы апоптоза при раке лёгкого один из важных путей лечения рака лёгкого [84]. Так же показано, что РЭФР и KRAS мутации приводят к резистентности к гефитинибу и эрлотинибу (тарцеве) [61]. Lynch и соавт. (2004) указывают, что уровень экспрессии РЭФР не связан с клиническим ответом, при лечении ингибиторами ТК (гефитиниб, эрлотиниб) [48]. Экспрессия РЭФР у больных с НМКРЛ не влияет на прогрессирование заболевания. Для выяснения подробных механизмов данного факта необходимы дальнейшие исследования [36]. Не исследованы маркеры прогноза при комбинированном лечении ингибиторами РЭФР и стандартными химиопрепаратами у пациентов с НМКРЛ [75].

Кроме эпидермального фактора роста влияние на развитие опухоли оказывают так же инсулиноподобные факторы роста, а в особенности ИФР-1, ИФР-2 которые стимулируют пролиферацию злокачественных клеток, включая и рак лёгкого. В исследовании проведенном Yu H. и соавт. (1999 г.) показано, что у больных с раком лёгкого уровень ИФР-1, ИФР-2 в плазме был выше, чем у здоровых пациентов [93].

Значительное влияние на канцерогенез оказывает и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). Ангиогенез важнейший механизм опухолевой прогрессии, а VEGF ключевой фактор сосудистого роста. Гиперэкспрессия этого маркера связана с ухудшением прогноза [74]. VEGF-A, -C, -D определённые в строме опухоли играют важную прогностическую роль у больных с НМКРЛ [18]. Уровень экспрессии VEGF может быть использован в качестве предиктора ответа опухоли на лечение [92]. Кроме VEGF важную роль в ангиогенезе и опухолевом росте играет ангиопоэтин. У больных с раком лёгкого уровень ангиопоэтина и VEGF был значительно выше, чем у здоровых лиц ($2,04 \pm 1,17$ пг/мл против $1,26$ пг/мл, $p < 0,001$) и ($542,9 \pm 445,8$ пг/мл против $364,7 \pm 185,9$ пг/мл, $p < 0,05$). При прогрессировании рака лёгкого уровень ангиопоэтина-2 возрастал и больные с метастатическим процессом имели наивысший уровень экспрессии этого маркера. При низком уровне экспрессии ангиопоэтина выживаемость у больных с НМКРЛ была выше, чем при высоком уровне. Таким образом, ангиопоэтин-2, наряду с VEGF, так же является важным маркером прогнозирования при НМКРЛ [62].

Ещё несколькими факторами влияющими на ангиогенез является CD31 и V8-связанный антиген. Значение V8-связанного антигена составляет $20,7 \pm 11,2$ и для CD31 $29,6 \pm 18,1$. Отмечена значительная корреляция смерти от рака лёгкого и уровня экспрессии V8, для CD31 такой корреляции не отмечено [19].

В последнее время появились публикации посвящённые влиянию на канцерогенез циклооксигеназы (ЦОГ). Исследователи выделяют две формы ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2 которые кодируются разными генами. ЦОГ-1 в норме выделяется для функционирования тканей. ЦОГ-2 в норме практически не обнаруживается в большинстве тканей [12]. Препринтовое исследование показало вовлечение ЦОГ-2 в молекулярный патогенез некоторых типов рака лёгкого. Циклооксигеназа воздействует на ангиогенез и апоптоз, что может привести к развитию НМКРЛ [15,59]. Выработка ЦОГ-2 индуцируется цитокинами, факторами роста, онкогенами, опухолевыми промоторами [12]. Показано, что выживаемость пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого, высокой экспрессией ЦОГ-2, значительно ниже, чем пациентов с отсутствием экспрессии данного маркера. Блокада ЦОГ 2 повышает апоптоз и снижает метастатический потенциал рака лёгкого [3]. Таким образом, ЦОГ-2

может быть мишенью в терапии рака лёгкого [12]. Лечение пациентов селективным ингибитором ЦОГ-2 цеlexоксидом, усиливает противоопухолевый эффект химиотерапии у пациентов с НМКРЛ [8]. Гиперэкспрессия ЦОГ-2 может вызывать резистентность к лечению ингибиторами ЭФР [68]. ЦОГ-2 может быть маркером прогноза ответа опухоли на лечение [47].

Harris R.E. и соавт. (2007) показали, что использование селективных ингибиторов ЦОГ-2 снижает риск развития рака лёгкого на 79%, таким образом, это демонстрирует высокий потенциал использования этих средств при лечении НМКРЛ [28]. В тоже время при проведении метаанализа посвящённого влиянию приёма НСПВС на снижение риска возникновения рака лёгкого не отмечено причинно следственной связи [43]. В связи с этим, необходимо проведение дальнейших исследований по изучению влияния ингибиторов ЦОГ-2 на эффективность противоопухолевой терапии при НМКРЛ.

В ряде исследований изучалось влияние на прогноз рецепторов половых гормонов у больных с резектабельным НМКРЛ. Рецепторы эстрогена и прогестерона не определялись в нормальной ткани лёгкого. У 97% больных определено их наличие. Не обнаружено связи между рецепторным статусом, клиническими проявлениями, и прогнозом у больных с НМКРЛ. Определение рецепторов стероидных гормонов предполагает возможность назначения антиэстрогенной терапии у пациентов с распространённой бронхогенной карциномой [11].

Moore K.A. и соавт. (2003) изучали зависимость гормонального статуса женщин с НМКРЛ и выживаемости. В исследование включено 14676 женщин, которые разделены на 2 группы. Группа А – женщины в возрасте от 31 до 50 лет (пременопаузальные), группа Б – (51-70 лет постменопаузальные). У пременопаузальных женщин более часто встречались случаи запущенной болезни, а так же низкая дифференцировка и неблагоприятный гистологический тип опухоли – аденокарцинома. Таким образом, воздействие антиэстрогенов создает среду которая даёт защитный эффект через ещё не известные механизмы и определяет исход неопластического процесса и требует дальнейшего исследования [55].

Изучение молекулярных характеристик опухоли проводится с целью прогнозирования выживаемости, эффективности проводимого лечения, химиорезистентности опухоли. В исследованиях изучается прогностическая роль p27Kip1, p16INK4A, cyclin D1, cyclin D3, cyclin E, Ki-67, bcl-2, матриксной металлопротеиназы 1, ACPI, PKC α , эритропоэтин (EPO), рецепторов к эритропоэтину (EPO-R), экспрессии гена E2F1, маркера восстановления ДНК (ERCC), маркера клеточного "бессмертия" (hTERT), VEGFR2, CD133, CD34, VE-cadherin, mRNA, оценка микрососудов, протоонкогена erbB-2, p53, MCM2, тимидилат синтазы [17,21,27,31,34,35,45,72,82,86,95]. Не отме-

чено прогностического значения topoisomerase-II, c-erb B2, bcl-2, c-kit, EGFR, COX-2, cERB-B2, ER alpha, RAS, p53 [42,71]. Наряду с этим отмечается прогностическая значимость bcl-2, PKC α , EPO, EPO-R, E2F1 [20,34,42,72]. Несмотря на это, в настоящее время рутинное использование новых прогностических факторов в клинике не рекомендуется и указывается на необходимость их дальнейшего изучения [66].

Используя молекулярные маркеры, возможно прогнозировать эффективность лечения больных НМКРЛ, что в будущем поможет индивидуализировать терапевтические подходы. Например: цисплатин один из наиболее эффективных химиотерапевтических агентов, которые используются для лечения ЗН многих локализаций, в том числе и при НМКРЛ. Однако эффективность препарата может снижаться вследствие развития резистентности. Показано, что развитие резистентности к цисплатину может быть связано с гиперэкспрессией AKT1. Таким образом, определяя экспрессию данного маркера возможно определение эффективности лечения цисплатином [46]. MAP4 и стагмин являются маркерами резистентности к лечению агентами, дестабилизирующими микротрубочки. Низкий уровень MAP4/OP18 mRNA в периферической крови статистически достоверно связан с резистентностью к терапии винорельбином [24]. α -1-Acid glycoprotein является маркером эффективности терапии доцетакселом [9]. Повышение 3-го класса тубулина ассоциируется с резистентностью к таксанам. Мутации K-ras ассоциируются с плохим эффектом адъювантной химиотерапии у больных с ранними стадиями НМКРЛ. Вероятно, в будущем для назначения химиотерапии будет оцениваться панель биомаркеров [81].

Таким образом, в настоящее время наиболее ценными в прогностическом отношении являются молекулярные маркеры. Отмечается, что с помощью оценки молекулярных свойств опухоли возможно прогнозирование эффективности лечения у больных с НМКРЛ. Особенно ценным это может быть у больных с I-II стадиями НМКРЛ, у которых проведение адъювантного лечения остаётся дискуссионным вопросом [16,19,22,27,60]. Подчеркивается, что в следующие 10 лет индивидуализация лечения рака с помощью определения молекулярных характеристик опухоли для каждого пациента станет более актуальным [53]. Однако наряду с этим необходимо помнить, что использование биомаркеров как молекулярных предикторов чувствительности к стандартной или таргетной химиотерапии повышает требования к их надёжному и воспроизводимому определению в биопсийном материале [86]. Рядом авторов подчеркивается, что будущие исследования должны быть направлены на выявление риска прогрессирования заболевания, техническое улучшение хирургической техники, функциональных результатов и качества жизни после операций [26,40].

Литература

1. Akay H., Cangir A.K., Kutlay H. et al. Surgical treatment of peripheral lung cancer adherent to the parietal pleura // Eur. J. Cardiothorac Surg. - 2002. - Vol. 22. - P. 615-620.
2. Araujo A., Ribeiro R., Azevedo I. et al. Genetic polymorphisms of the epidermal growth factor and related receptor in Non-Small-Cell Lung Cancer - A review of the literature // Oncologist. - 2007. - Vol. 12. - P. 201-210.
3. Backhus L.M., Petasis N.A., Uddin J. et al. Dimethyl celecoxib as a novel non-cyclooxygenase 2 therapy in the treatment of non-small cell lung cancer // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2005. - Vol. 130. - P. 1406-1412.
4. Battafarano R.J., Piccirillo J.F., Meyers B.F. Impact of comorbidity on survival after surgical resection in patients with stage I non-small cell lung cancer // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2002. - Vol. 123. - P. 280-287.
5. Bella S.R., Richardet M.E., Gomez Storniolo P. et al. Correlation between anemia before treatment with survival in patients with advanced non-small cell lung cancer // Journal of Clinical Oncology. - 2007. - Vol. 25. - P. 18S.
6. Berghmans T., Sculier J-P., Klastersky J. A prospective study of infections in lung cancer patients admitted to the hospital // Chest. - 2003. - Vol. 124. - P. 114-120.
7. Billing J.S. and Wells F.C. Delays in the diagnosis and surgical treatment of lung cancer // Thorax. - 1996. - Vol. 51. - P. 903-906.
8. Brown J.R., DuBois R.N. Cyclooxygenase as a Target in lung cancer // Clinical cancer research. - 2004. - Vol. 10. - P. 4266-4269.
9. Bruno R., Olivares R., Berille J. et al. α -1-Acid glycoprotein as an independent predictor for treatment effects and a prognostic factor of survival in patients with non-small cell lung cancer treated with docetaxel // Clinical cancer research. - 2003. - Vol. 9. - P. 1077-1082.
10. Bunn P.A. Immune therapy for lung cancer // Cell Mol. Biol. - 1999. - Vol. 21. - P. 10-12.
11. Canver C.C., Memoli V.A., Vanderveer P.L. et al. Sex hormone receptors in non-small-cell lung cancer in human beings // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 1994. - Vol. 108. - P. 153-157.
12. Castela J.E., Bart R.D., DiPerna C.A. et al. Lung cancer and cyclooxygenase-2 // Ann. Thorac. Surg. - 2003. - Vol. 76. - P. 1327-1335.
13. Cerfolio R. J., Bryant A. S. Predictors of Survival and Disease-Free Survival in Patients With Resected N1 Non-Small Cell Lung Cancer // Ann. Thorac. Surg. - 2007. - Vol. 84. - P. 182-190.
14. Chang M.Y., Mentzer S.J., Colson Y.L. et al. Factors predicting poor survival after resection of stage IA non-small cell lung cancer // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2007. - Vol. 134. - P. 850-856.
15. Dalwadi H., Krysan K., Heuze-Vourc'h N. et al. Cyclooxygenase-2-Dependent Activation of Signal Transducer and Activator of Transcription 3 by Interleukin-6 in Non-Small Cell Lung Cancer // Clinical Cancer Research. - 2005. - Vol. 11. - P. 7674-7682.
16. D'Amato T.A. Adjuvant chemotherapy and the role of chemotherapy resistance testing for stage I non-small cell lung cancer // Thorac. Surg. Clin. - 2007. - Vol. 17. - P. 287-299.
17. Dome B., Timar J., Dobos J. et al. Identification and Clinical Significance of Circulating Endothelial Progenitor Cells in Human Non-Small Cell Lung Cancer // Cancer Research. - 2006. - Vol. 66. - P. 7341-7347.
18. Donnem T., Al-Saad S., Al-Shibli K. et al. Inverse Prognostic Impact of Angiogenic Marker Expression in Tumor Cells versus Stromal Cells in Non-Small Cell Lung Cancer // Clinical Cancer Research. - 2007. - Vol. 13. - P. 6649-6657.
19. Duarte I.G., Bufkin B.L., Pennington M.F. Angiogenesis As A Predictor Of Survival After Surgical Resection For Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 1998. - Vol. 115. - P. 652-659.
20. Faoro L., Loganathan S., Husain A. et al. Expression of protein kinase C beta (PKC β) as a prognostic marker in non-small cell lung cancer (NSCLC) and mesothelioma // Journal of Clinical Oncology. - 2007. - Vol. 25, № 18S. - P. 7656.
21. Filipits M., Pirker R., Dunant A. et al. Cell Cycle Regulators and Outcome of Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy in Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: The International Adjuvant Lung Cancer Trial Biologic Program // Journal of Clinical Oncology. - 2007. - Vol. 25, N19. - P. 2735-2740.
22. Fong K.M., Sekido Y., Gazdar A.F., Minna J.D. Lung cancer 9: Molecular biology of lung cancer: clinical implications // Thorax. - 2003. - vol. 58. - P. 892-900.
23. Fukai R., Sakao Y., Sakuraba M. et al. The prognostic value of carcinoembryonic antigen in T1N1M0 and T2N1M0 non-small cell carcinoma of the lung // Eur. J. Cardiothorac. Surg. - 2007. - Vol. 32. - P. 440-444.
24. Galan J., del Barco S., Mendez M. et al. MAP4/OP18 mRNA expression predicts progression in patients treated with vinorelbine plus carboplatin in advanced lung cancer patients in a Multicenter trial // Journal of Clinical Oncology. - 2007. - Vol. 25, № 18S. - P. 14088.
25. Gawrychowska J., Lackowska B., Gabrielc A. Prognosis of the surgical treatment of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) - relation to DNA ploidy // Eur. J. Cardiothorac. Surg. - 2003. - Vol. 23. - P. 870-877.
26. Handy J.R., Asaph J.W., Skokan L. et al. What happens to patients undergoing lung cancer surgery? // Chest. - 2002. - Vol. 122. - P. 21-30.
27. Harpole D.H. Prognostic modeling in early stage lung cancer: an evolving process from histopathology to genomics // Thorac. Surg. Clin. - 2007. - Vol. 17. - P. 167-173.
28. Harris R.E., Beebe-Donk J., Alshafie G.A. Cancer chemoprevention by cyclooxygenase 2 (COX-2) blockade: results of case control studies // Subcell Biochem. - 2007. - Vol. 42. - P. 193-212.
29. Hecht S.S. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer // Journal of the national cancer institute. - 1999. - Vol. 91, № 14. - P. 1194-1210.
30. Hermanek P., Mansmann U., Staimer D.S. et al. The German experience: the surgeon as a prognostic factor in colon and rectal cancer surgery // Surg. Oncol. Clin. N. Am. - 2000. - Vol. 9, № 1. - P. 33-49.
31. Hirsch F.R., Merrick D.T., Franklin W.A. Role of biomarkers for early detection of lung cancer and chemoprevention // Eur. Respir. J. - 2002. - Vol. 19. - P. 1151-1158.
32. Hodgson D.C., Fuchs C.S., Ayanian J.Z. et al. Impact of patient and provider characteristics on the treatment and outcomes of colorectal cancer // J. of the National Cancer Institute. - 2001. - Vol. 93, № 7. - P. 501-515.
33. Hsu W.-H., Huang C.-S., Hsu H.-S. et al. Preoperative Serum Carcinoembryonic Antigen Level is a Prognostic Factor in Women With Early Non-Small-Cell Lung Cancer // Ann. Thorac. Surg. - 2007. - Vol. 83. - P. 419-424.
34. Huang C.-L., Liu D., Nakano J. et al. E2F1 Overexpression Correlates with Thymidylate Synthase and Survivin Gene Expressions and Tumor Proliferation in Non-Small-Cell Lung Cancer // Clinical Cancer Research. - 2007. - Vol. 13. - P. 6938-6946.
35. Huang X., Ye Z., Lin Y. Pre-medication of weekly taxanes in advanced non-small cell lung cancer // Journal of Clinical Oncology. - 2007. - Vol. 25, № 18S. - P. 18210.

36. Italiano A., Vandenbos F.B., Otto I J. et al. Comparison of the epidermal growth factor receptor gene and protein in primary non-small-cell-lung cancer and metastatic sites: implications for treatment with EGFR-inhibitors // *Annals of Oncology*. - 2006. - Vol. 17, № 6. - P. 981-985.
37. Iwasakia A., Shirakusaa T., Yoshinaga Y. et al. Evaluation of the treatment of non-small cell lung cancer with brain metastasis and the role of risk score as a survival predictor // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 2004. - Vol. 26. - P. 488-493.
38. Johnson D.H. Locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer // *Chest*. - 2000. - Vol. 117. - P. 123S-126S.
39. Joseph B., Lewensohn R. and Zhivotovsky B. Role of Apoptosis in the Response of Lung Carcinomas to Anti-Cancer Treatment // *Annals of the New York Academy of Sciences*. - 2000. - Vol. 926. - P. 204-216.
40. Kadar L., Albertsson M., areberg J. et al. The Prognostic Value of Body Protein in Patients with Lung Cancer // *Annals of the New York Academy of Sciences*. - 2000. - Vol. 904. - P. 584-591.
41. Kandioler D., Dekan G., End A. Molecular genetic differentiation between primary lung cancers and lung metastases of other tumors // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1996. - Vol. 111. - P. 827-832.
42. Kara O., Erkisi M., Gumurdulu D. et al. Topoisomerase-II, c-erb B2, c-kit and bcl-2 expression in non-small cell lung cancer treated with docetaxel and gemcitabine based therapy // *Journal of Clinical Oncology*. - 2007. - Vol. 25, № 18S. - P. 18212.
43. Khuder S.A., Herial N.A., Mutgi A.B. et al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Use and Lung Cancer* (A Metaanalysis) // *Chest*. - 2005. - Vol. 127. - P. 748-754.
44. Kim E.S., Bosquie L. The importance of accurate lymph node staging in early and locally advanced non-small cell lung cancer: an update on available techniques // *J. Thorac. Oncol.* - 2007. - Vol. 2. - P. S59-67.
45. Leinonen T., Pirinen R., Buhm J. et al. Biological and prognostic role of acid cysteine proteinase inhibitor (ACPI, cystatin A) in non-small-cell lung cancer // *Journal of Clinical Pathology*. - 2007. - Vol. 60. - P. 515-519.
46. Liu L.-Z., Zhou X.-D., Qian G. et al. AKT1 Amplification Regulates Cisplatin Resistance in Human Lung Cancer Cells through the Mammalian Target of Rapamycin/p70S6K1 Pathway // *Cancer Research*. - 2007. - Vol. 67. - P. 6325-6332.
47. Lynch T.J., Adjei A.A., Bunn P.A. et al. Novel agents in the treatment of lung cancer: conference summary statement // *Clinical cancer research*. - 2004. - Vol. 10. - P. 4199s-4204s.
48. Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R. et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to Gefitinib // *The new England Journal of Medicine*. - 2004. - Vol. 350, N.21. - P. 2129-2139.
49. Martinez-Velazco, Flores-Estrada D., Silva-Godinez J.C. et al. Clinical and prognostic significance of serum carcinoembryonic antigen level in patients with IIIB and IV stage lung cancer: A prospective study // *Journal of Clinical Oncology*. - 2007. - Vol. 25, № 18S. - P. 18063.
50. Martini N., Rusch V.W., Bains M.S. et al. Factors influencing ten-year survival in resected stages I to IIIA non-small cell lung cancer // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1999. - Vol. 117. - P. 32-38.
51. Massarelli E., Varella-Garcia M., Tang X. et al. KRAS Mutation Is an Important Predictor of Resistance to Therapy with Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer // *Clinical Cancer Research*. - 2007. - Vol. 13. - P. 2890-2896.
52. Matsuoka K., Sumitomo S., Nakashima N. et al. Prognostic value of carcinoembryonic antigen and CYFRA21-1 in patients with pathological stage I non-small cell lung cancer // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 2007. - Vol. 32. - P. 435-439.
53. Mitsudomi T. Molecular biology in diagnosis and treatment of lung cancer // *Kyobu Geka*. - 2007. - Vol. 60, № 5. - P. 349-354.
54. Mitsudomi T., Kosaka T., Endoh H. et al. Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor Gene Predict Prolonged Survival After Gefitinib Treatment in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer With Postoperative Recurrence // *Journal of Clinical Oncology*. - 2005. - Vol. 23, № 11. - P. 2513-2520.
55. Moore K.A., Mery C.M., Jaklitsch M.T. et al. Menopausal effects on presentation, treatment, and survival of women with non-small cell lung cancer // *Ann. Thorac. Surg.* - 2003. - Vol. 76. - P. 1789-1795.
56. Myrdal G., Lambe M., Gustafsson G. et al. Survival in primary lung cancer potentially cured by operation: influence of tumor stage and clinical characteristics // *Ann. Thorac. Surg.* - 2003. - Vol. 75. - P. 356-363.
57. Myrdal G., Lambe M., Hillerdal G. et al. Effect of delays on prognosis in patients with non-small cell lung cancer // *Thorax*. - 2004. - Vol. 59. - P. 45-49.
58. Nakagawa T., Okumura N., Kokado Y. et al. Clinical Relevance of Intraoperative Pleural Lavage Cytology in Non-Small Cell Lung Cancer // *Ann. Thorac. Surg.* - 2007. - Vol. 83. - P. 204-208.
59. O'Byrne K.J., Danson S., Dunlop D. et al. Combination Therapy With Gefitinib and Rofecoxib in Patients With Platinum-Pretreated Relapsed Non-Small-Cell Lung Cancer // *Journal of Clinical Oncology*. - 2007. - Vol. 25, № 22. - P. 3266-3273.
60. Pankiewicz W., Minarowski L., Niklicska W. et al. Immunohistochemical markers of cancerogenesis in the lung // *Folia Histochem Cytobiol.* - 2007. - Vol. 45, № 2. - P. 65-74.
61. Pao W., Miller V.A. Epidermal growth factor receptor mutations, small molecule kinase inhibitors, and non-small-cell lung cancer: current knowledge and future directions // *J. Clin. Oncol.* - 2005. - Vol. 23. - P. 2556-2568.
62. Park J.H., Park K.J., Kim Y.S. et al. Serum Angiopoietin-2 as a Clinical Marker for Lung Cancer // *Chest*. - 2007. - Vol. 132. - P. 200-206.
63. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J. and Pisani P. Global cancer statistic, 2002 // *CA Cancer J. Clin.* - 2005. - Vol. 55. - P. 74-108.
64. Patz E.F., Campa M.J., Gottlin E.B. et al. Panel of Serum Biomarkers for the Diagnosis of Lung Cancer // *Journal of Clinical Oncology*. - 2007. - Vol. 25, № 35. - P. 5578-5583.
65. Pechet T. V., Carr S.R., Collins J.E. et al. Arterial Invasion Predicts Early Mortality in Stage I Non-Small Cell Lung Cancer // *Ann. Thorac. Surg.* - 2004. - Vol. 78. - P. 1748-1753.
66. Pfister D.G., Johnson D.H., Azzoli C.G. et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003 // *J. Clin. Oncol.* - 2004. - Vol. 22, № 2. - P. 330-353.
67. Pilz L.R., Thatcher N., Kortsik C. et al. Clinical prognostic factors in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Cox regression analysis based on 789 patients treated in three consecutive randomized trials // *Journal of Clinical Oncology*. - 2007. - Vol. 25, № 18S. - P. 7648.
68. Reckamp K.L., Gardner B.K., Figlin R.A. et al. Decline in serum soluble E-cadherin and low baseline matrix metalloproteinase-9 are associated with response to combination celecoxib and erlotinib therapy in advanced non-small cell lung cancer // *Journal of Clinical Oncology*. - 2007. - Vol. 25, № 18S. - P. 7640.
69. Renaa O., Carsanab L., Cristinab S. et al. Lymph node isolated tumor cells and micrometastases in pathological stage I non-small cell lung cancer: prognostic significance // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 2007. - Vol. 32. - P. 863-867.

70. Rodin S.N., Rodin A.S. Human lung cancer and p53: the interplay between mutagenesis and selection // PNAS. - 2000. - Vol. 97, №22. - P. 12244-12249.
71. Sadasiwan C., Medendorp S., Sreedhar R. et al. Prognostic role of VEGF, EGFR, COX-2, cERB-b2 and ER-alpha in stage I non-small cell lung cancers // Journal of Clinical Oncology. - 2007. - Vol 25, № 18S. - P. 7696.
72. Saintigny P., Besse B., Callard P. et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor coexpression is associated with poor survival in stage I non-small cell lung cancer // Journal of Clinical Oncology. - 2007. - Vol. 25, № 18S. - P. 7655.
73. Salgia R and Skarin AT Molecular abnormalities in lung cancer // Journal of Clinical Oncology. - 1998. - Vol. 16.-P.1207-1217.
74. Sandler A. Bevacizumab in Non-Small Cell Lung Cancer // Clinical Cancer Research. - 2007. - Vol.13. - P. 4613s-4616s.
75. Sandra Van Schaeybroeck, Joan Kyula, Donal M. Kelly et al. Chemotherapy-induced epidermal growth factor receptor activation determines response to combined gefitinib/chemotherapy treatment in non-small cell lung cancer cells // Mol. Cancer Ther. - 2006. - Vol. 5, № 5. - P. 1154-1165.
76. Santambrogio L., Nosotti M., Bellaviti N. and Mezzetti M. Prospective study of surgical treatment of lung cancer in the elderly patient // Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. - 1996. - Vol.51.-P.M267-M269.
77. Scagliotti G.V., Selvaggi G., Novello S. et al. The biology of epidermal growth factor receptor in lung cancer // Clinical cancer research. - 2004. - Vol. 10. - P. 4227s-4232s.
78. Sequist L.V. Second-Generation Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small cell lung cancer // The Oncologist. - 2007. - Vol. 12. - P. 325-330.
79. Sequist L.V., Bell D.W., Lynch T.J. et al. Molecular Predictors of Response to Epidermal Growth Factor Receptor Antagonists in Non-Small-Cell Lung Cancer // Journal of Clinical Oncology. - 2007. - Vol. 25, № 5. - P. 587-595.
80. Sethi T. Science, medicine, and the future: Lung cancer // BMJ. - 1997. - Vol. 314. - P. 652.
81. Shepherd F.A., Rosell R. Weighing tumor biology in treatment decisions for patients with non-small cell lung cancer // J. Thorac. Oncol. - 2007. - Vol. 2. - P. S68-76.
82. Shi Q., Zhang Z., Neumann A.S. et al. Case-control analysis of thymidylate synthase polymorphisms and risk of lung cancer // Carcinogenesis. - 2005. - Vol. 26, № 3. - P. 649-656.
83. Spěšný I. Adjuvant chemotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer // Cas Lek Cesk. - 2007. - Vol. 146, № 4. - P.329-336.
84. Streiter RM, Polverizi PJ, Arenberg DA et al. Role of c-x-c chemokines as regulators of angiogenesis in lung cancer // Journal of Leukocyte Biology. - 1995. - Vol. 57. - P. 752-762.
85. Suzukia H., Ishikawaa S., Satohb H. et al. Preoperative CYFRA 21-1 levels as a prognostic factor in c-stage I non-small cell lung cancer // Eur.J.Cardi thorac. Surg.-2007.-Vol.32.-P.648-652.
86. Taillade L., Penault-Llorca F., Boulet T. et al. Immunohistochemical expression of biomarkers: a comparative study between diagnostic bronchial biopsies and surgical specimens of non-small-cell lung cancer // Annals of Oncology. - 2007. - Vol. 18, № 6. - P. 1043-1050.
87. Tsao M.-S., Aviel-Ronen S., Ding K. et al. Prognostic and Predictive Importance of p53 and RAS for Adjuvant Chemotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer // Journal of Clinical Oncology. - 2007. - Vol 25, № 33. - P. 5240-5247.
88. Vollmer R.T., Govindar R., Graziano S.L. et al. Serum CYFRA 21-1 in advanced stage non-small cell lung cancer: an early measure of response // Clinical cancer research. - 2003. - Vol. 9. - P. 1728-1733.
89. Whitson B.A., Andrade R.S., Boettcher A. et al. Video-Assisted Thoracoscopic Surgery is More Favorable Than Thoracotomy for Resection of Clinical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer / Ann. Thorac. Surg. - 2007. - Vol. 83. - P. 1965-1970.
90. Whitson B.A., Groth S.S., Maddaus M.A. Surgical Assessment and Intraoperative Management of Mediastinal Lymph Nodes in Non-Small Cell Lung Cancer // Ann. Thorac. Surg. - 2007. - Vol. 84. - P. 1059-1065.
91. Yokoi K., Tsuchiya R., Mori T. et al. Results of surgical treatment of lung cancer involving the diaphragm // Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2000. - Vol. 120. - P. 799-805.
92. Yoshimoto A., Kasahara K., Nishio M. et al. Changes in angiogenic growth factor levels after gefitinib treatment in non-small cell lung cancer // Jpn. J. Clin. Oncol. - 2005. - Vol. 35, №5. - P. 233-238.
93. Yu H., Spitz M.R., Mistry J. et al. Plasma level of Insulin-like growth factor-I and lung cancer risk: a case-control analysis // J. of the National cancer institute.-1999.-Vol.9, №2.-P.151-156.
94. Zeni E., Mazzetti L., Miotto D. et al. Macrophage expression of interleukin-10 is a prognostic factor in nonsmall cell lung cancer // Eur. Respir J. - 2007. - Vol. 30. - P. 627-632.
95. Zhu Y., Spitz M.R., Lei L. et al. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter enhances lung cancer susceptibility // Cancer research. - 2001. - Vol. 61. - P. 7825-7829.

Поступила 25.03.2008 г.

Сведения об авторах:

Колесник А.П. – к.мед.н., ассистент кафедры факультетской хирургии и онкологии ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Колесник А.П., 69040, г. Запорожье, ул. Культурная 177А, курс онкологии ЗГМУ. Тел.: (0612) 96-34-96