

шей не определялась, но в группе сравнения она выявлена у 33,3% ( $p < 0,05$ ), различия статистически значимы; к 60-м суткам опухоль в брюшной полости выявлена у 11,1% мышей, что было меньше на 48,9%, чем в группе сравнения, — у 60% ( $p > 0,05$ ); к 90-м суткам это различие достигало 83,3%, в группе сравнения в этот период опухоль пальпировалась у выживших животных в 100% ( $p < 0,001$ ), различия статистически значимы (табл. 3).

Таким образом, сочетание ингибитора эластазы нейтрофилов совместно с химиопрепаратом кселодой способно повышать выживаемость мышей с привитой протоковой аденокарциномой поджелудочной железы — 6606 PDA и замедлять рост первичной опухоли в брюшной полости у мышей в эксперименте.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лазарев А.Ф., Петрова В.Д., Перица Н.А., Секержинская Е.Л. Гемзар в паллиативном лечении больных с распространенным раком поджелудочной железы. В кн.: Актуальные вопросы онкогастроэнтерологии. Барнаул; 2003; т. 1: 200—2.
2. Loos M., Kleeff J., Friess H., Buchler M.W. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2008; 1138: 169.
3. Esposito I., Menicagli M., Funel N., Bergmann F., Boggi U., Mosca F., Bevilacqua G., Campani D. Inflammatory cells contribute to the generation of an angiogenic phenotype in pancreatic ductal adenocarcinoma. J. Clin. Pathol. 2004; 57: 630—6.
4. Wislez M., Antoine M., Rabbe N., Gounant V., Poulot V., Lavole A., Fleury-Feith J., Cadranet J. Neutrophils promote aerogenous spread of lung adenocarcinoma with bronchioloalveolar carcinoma features. Clin. Cancer Res. 2007; 13: 3518—27.
5. Klink M., Jastrzebska K., Nowak M., Bednarska K., Szpakowski M., Szylo K., Sulowska Z. Ovarian cancer cells modulate human blood neutrophils response to activation in vitro. Scand. J. Immunol. 2008; 68: 328—36.
6. Sun Z., Yang P. Role of imbalance between neutrophil elastase and alpha 1-antitrypsin in cancer development and progression. Lancet Oncol. 2004; 5: 182—90.

## REFERENCES

1. Lazarev A.F., Petrova V.D., Perina N.A., Sekerzhinskaya E.L. Gemzar in palliative treatment of patients with a widespread pancreatic cancer. In: Topical issues of an onkogastroenterologiya. Barnaul. 2003; 1: 200—2 (in Russian).
2. Loos M., Kleeff J., Friess H., Buchler M. W. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2008; 1138: 169.
3. Esposito I., Menicagli M., Funel N., Bergmann F., Boggi U., Mosca F., Bevilacqua G., Campani D. Inflammatory cells contribute to the generation of an angiogenic phenotype in pancreatic ductal adenocarcinoma. J. Clin. Pathol. 2004; 57: 630—6.
4. Wislez M., Antoine M., Rabbe N., Gounant V., Poulot V., Lavole A., Fleury-Feith J., Cadranet J. Neutrophils promote aerogenous spread of lung adenocarcinoma with bronchioloalveolar carcinoma features. Clin. Cancer Res. 2007; 13: 3518—27.
5. Klink M., Jastrzebska K., Nowak M., Bednarska K., Szpakowski M., Szylo K., Sulowska Z. Ovarian cancer cells modulate human blood neutrophils response to activation in vitro. Scand. J. Immunol. 2008; 68: 328—36.
6. Sun Z., Yang P. Role of imbalance between neutrophil elastase and alpha 1-antitrypsin in cancer development and progression. Lancet Oncol. 2004; 5: 182—90.

Поступила 26.04.13

© А.П. КОЛЕСНИК, 2013

УДК 616.24-006-04-085.277.3-091.8-078.33

А.П. Колесник

## ВЛИЯНИЕ ЭКСПРЕССИИ HER2-NEU В ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ АДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С I—II СТАДИЕЙ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Запорожский государственный медицинский университет, 69035, г. Запорожье, Украина

*Рак легкого является "мировым лидером" в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований. Хирургическое лечение остается основным методом, который позволяет вылечить пациента. Однако у 50% больных после операции наступает прогрессирование заболевания, что связано с наличием микрометастазов уже на момент выполнения операции. В связи с этим необходимо определить группу больных, у которых будет эффективным использование адьювантной полихимиотерапии для улучшения выживаемости. Выделить эту группу пациентов возможно с помощью молекулярных прогностических маркеров. Целью нашего исследования было изучение эффективности адьювантной полихимиотерапии у больных с ранними стадиями немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ) в зависимости от экспрессии HER2-Neu в первичной опухоли. Оценка экспрессии HER2-Neu проведена у 243 больных. Гиперэкспрессия маркера выявлена у 70 (28,8%) пациентов, а отсутствие экспрессии HER2-Neu у 173 (71,2%) больных. Нами не выявлено связи между уровнем экспрессии HER2-Neu в первичной опухоли больных с ранними стадиями НМКРЛ, полом, возрастом пациентов, локализацией, гистологической формой и морфологической дифференцировкой опухоли, критерием Т. Однако отмечается, что у больных с N1 и II стадией НМКРЛ чаще встречается гиперэкспрессия HER2-Neu ( $p=0,0001$  и  $p=0,001$  соответственно). Кроме того, выявлено значительное ухудшение выживаемости больных с ранними стадиями НМКРЛ при наличии в первичной опухоли гиперэкспрессии HER2-Neu ( $p < 0,0001$ ). У больных с отсутствием экспрессии HER2-Neu в опухоли наблюдается выраженный эффект от проведенной адьювантной полихимиотерапии, что позволяет индивидуализировать данный вид лечения и избежать необоснованного назначения токсической терапии.*

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, выживаемость, прогноз, адьювантная полихимиотерапия.

## EFFECT OF HER2-NEU EXPRESSION IN PRIMARY TUMOR ON THE EFFICACY OF ADJUVANT POLYCHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH STAGE I-II SMALL CELL LUNG CANCER

A.P. Kolesnik

Zaporozhye State Medical University, 69035, Zaporozhye, Ukraine

*Lung cancer is a "world leader" in structure incidence and mortality from malignant disease. Surgery is the main treatment that can completely treat patient. But, nearly 50% of patients had disease progression after operation due to presents of micro metastases in time of operation. That's why necessary to indicate group of patients who needs adjuvant chemotherapy for increasing survival of patients. It is possible to indicate group of patients with the help of molecular markers. The aim of our study is to investigate effectiveness of adjuvant chemotherapy in early non-small cell lung cancer patients due to expression of HER2-Neu in primary tumor. Evaluation of HER2-Neu expression was conducted in 243 patients. HER2-Neu hyperexpression was detected in 70 (28,8%) patients, and absence of HER2-Neu expression in 173 patients (71,2%). We did not identify relationships between HER2-Neu expression in primary tumor and sex, age of patients, location, histologic form, morphologic differentiation of tumor, T criteria. However, patients with N1 and accordingly stage II more frequently defined HER2-Neu hyper expression ( $p=0,0001$  and  $p=0,001$ ). Moreover, decrease survival was defined in patients with early stages non-small cell lung cancer with HER2-Neu hyper expression in primary tumor ( $p<0,0001$ ). There is a significant effect after adjuvant chemotherapy in patients with low HER2-Neu expression. It helps to individualize adjuvant chemotherapy and avoid groundless toxic therapy prescription.*

**Key words:** Non-small cell lung cancer, survival, prognosis, adjuvant chemotherapy.

С 1985 г. и по настоящее время рак легкого занимает 1-е место в структуре заболеваемости и смертности населения от злокачественных новообразований (ЗН). Ежегодно в мире диагностируется более 1,5 млн новых случаев рака легкого (12% от всех впервые выявленных ЗН), из них 1,1 млн у мужчин и 440 тыс. у женщин [1, 2].

Пятилетняя выживаемость больных с немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ) остается низкой и составляет от 5 до 15% [2–4]. Следует также отметить, что пятилетняя выживаемость больных с IA стадией НМКРЛ после хирургического лечения составляет 60–80%, при IB стадии — 47–61%. При IIA стадии соответствующий показатель составляет 39%, при IIB 30–32,9% [5–7]. Прогрессирование заболевания связано с наличием микрометастазов уже на момент выполнения операции, в связи с чем необходимо использование адъювантной полихимиотерапии (АПХТ) на основе препаратов платины для улучшения выживаемости больных с НМКРЛ.

Однако эффективность АПХТ у больных с ранними стадиями НМКРЛ продолжает дискутироваться. Ряд исследований не выявили улучшения выживаемости у больных после проведения АПХТ. По данным других авторов, АПХТ эффективна у больных со II и IIIA стадиями НМКРЛ [8–10].

Возможно, различие получаемых данных обусловлено разнородностью пациентов, участвующих в исследованиях. Сегодня известно, что больные НМКРЛ — это гетерогенная группа даже в пределах одной стадии, что связано с молекулярными особенностями опухоли [11, 12]. Для выделения подгрупп возможно использование молекулярных маркеров. В связи с этим целью нашего исследования было изучение эффективности АПХТ у больных с ранними стадиями НМКРЛ в зависимости от экспрессии HER2-Neu в первичной опухоли.

### Материал и методы

В исследование включены 254 больных с I–II стадией НМКРЛ, которые проходили лечение в отделении торакальной хирургии Запорожского областного

клинического онкологического диспансера. Средний возраст пациентов составил 60,7 года (95% ДИ 59,7–61,7). Всем пациентам проведено хирургическое лечение в объеме лобэктомии или пульмонэктомии. АПХТ проведена 52 больным с I стадией НМКРЛ и 49 пациентам со II стадией заболевания. Проведение АПХТ у больных с I стадией НМКРЛ не является стандартом лечения, в связи с чем после объяснения всех возможных позитивных и негативных эффектов АПХТ 119 больных отказались от предложенной дополнительной терапии. Часть пациентов со II стадией ( $n=34$ ) не получила АПХТ из-за сопутствующей патологии либо отказа от данного вида лечения. АПХТ включала 3 курса платиносодержащей химиотерапии (цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> 1 день, эпозид 120 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 3-й день, интервал между курсами 21 день). Химиотерапевтическое лечение начинали в течение 21 дня после операции.

У 243 пациентов выполнено иммуногистохимическое исследование удаленной опухоли с целью определения экспрессии HER2-Neu. Для иммуногистохимического (ИГХ) исследования препарат фиксировали в забуференном 10% формалине и заливали в парафин. На прецизионном ротационном микротоме HM 3600 ("MICROM Laborgeräte GmbH", Германия) изготавливали серийные срезы толщиной 3 мкм, которые помещали на адгезивные предметные стекла „Super Frost Plus“ ("Menzel Glaser", Германия). После депарафинизации и регидратации срезов проводили высокотемпературную (рН 9,0) демаскировку антигенов путем нагревания на водяной бане в трис-ЭДТА-буфере и ингибирование эндогенной пероксидазы путем инкубации в течение 10 мин в 3% растворе перекиси водорода. После 30-минутной инкубации с первичными антителами проводилась их визуализация с помощью системы детекции EnVision+ FLEX с хромогеном DAB+ ("DAKO", США). После проявления результатов ИГХ-реакции срезы докрашивали гематоксилином Майера и заключали в бальзам. Этапы обработки материала, а также протоколы ИГХ-исследования детально изложены в соответствующих руководствах [13, 14], особенности проведения ИГХ-окраски для выявления тех или иных антигенов подробно описаны в инструкциях фирмы-изготовителя соответствующих антител. ИГХ-исследования проводили в парафиновых срезах опухоли легкого с использованием моноклонального антитела: Rb a-Hu c-erbB-2 про-

Для корреспонденции: Колесник Алексей Петрович — канд. мед. наук, доц. каф. онкологии; 69035, Украина, г. Запорожье, пр. Маяковского, д. 26, e-mail: kap\_kan@mail.ru.

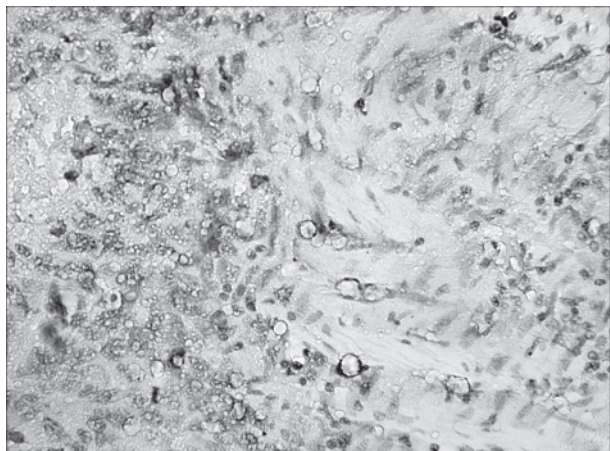


Рис. 1. Низкий уровень экспрессии HER2-Neu.

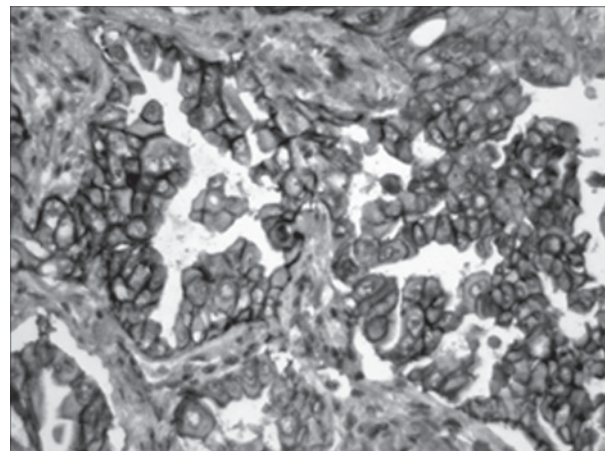


Рис. 2. Высокий уровень экспрессии HER2-Neu.

Таблица 1

## Характеристика пациентов в зависимости от уровня экспрессии HER2-Neu

Характеристика	Экспрессия HER2-Neu		p
	отсутствие экспрессии	гиперэкспрессия (+, ++, +++)	
Возраст, годы:			
<59	81	31	
60—74	89	37	0,82
75—89	3	2	
Пол:			
мужчины	145	53	
женщины	28	13	0,65
Гистология:			
неплюскоклеточный рак	71	30	
плюскоклеточный рак	102	40	0,79
Дифференцировка опухоли:			
G1	36	22	
G2	93	31	0,19
G3	43	17	
pT			
T1	25	7	
T2	141	62	0,35
T3	7	1	
pN			
N0	136	38	
N1	37	32	0
Стадия:			
I	129	37	
II	44	33	0,001
Локализация опухоли:			
периферический рак	110	39	
центральный рак	63	31	0,25
АПХТ	58	30	
Без АПХТ	115	40	0,001

тив рецептора человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2-Neu) ("Diagnostic BioSystems", США) и системы визуализации EnVision+ FLEX ("DAKO", США) в соответствии с фирменными рекомендациями по их использованию. Результаты ИГХ-реакции оценивали полуквантитативным методом с помощью микроскопа AxioPlan 2 ("Carl Zeiss", Германия). Мембранную экспрессию рецепторов HER2-Neu оценивали в плюсах: 6—10% (+), 10—50% (++) , более 50% (+++) позитивных клеток опухоли, отсутствие экспрессии или менее 5% иммунопозитивных опухолевых клеток (—), однако всегда учитывали характер и особенности иммунокрашивания клеток.

Для оценки связи между экспрессией рецепторов HER2-Neu и другими критериями использовался критерий  $\chi^2$  с коррекцией Фишера и тест Спирмена. Выживаемость оценивалась с использованием функции Kaplan—Meier. Разницу в выживаемости отдельных групп оценивали с помощью log-rank-критерия. Средний период наблюдения составил 24,9 мес. Для контроля за выживаемостью пациентов использовали метод прямого контакта с пациентом, общение с районным онкологом, а также данные областного канцер-регистра. Уровень значимости определен как  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При оценке уровня экспрессии HER2-Neu в первичной опухоли больных с ранними стадиями НМКРЛ нами отмечено, что гиперэкспрессия маркера выявляется у 70 (28,8%) пациентов, а отсутствие экспрессии — у 173 (71,2%) больных. На рис. 1 представлен микропрепарат пациента с низкой экспрессией HER2-Neu, на рис. 2 — с высокой экспрессией HER2-Neu.

Как видно из представленной таблицы, уровень экспрессии HER2-Neu не связан с полом, возрастом, локализацией, гистологической формой и морфологической дифференцировкой опухоли, критерием T. Отмечается, что у больных с N1 и соответственно II стадией НМКРЛ чаще встречается гиперэкспрессия HER2-Neu ( $p=0,0001$  и  $p=0,001$  соответственно). Так как больным со II стадией НМКРЛ чаще проводится АПХТ, соответственно в этой группе также оказалось больше больных с гиперэкспрессией HER2-Neu.

Для оценки прогностической роли экспрессии HER2-Neu у больных с ранними стадиями НМКРЛ нами проведен анализ выживаемости с помощью функции Kaplan—Meier. Как видно на рис. 3, у больных с низкой экспрессией маркера медиана выживаемости не

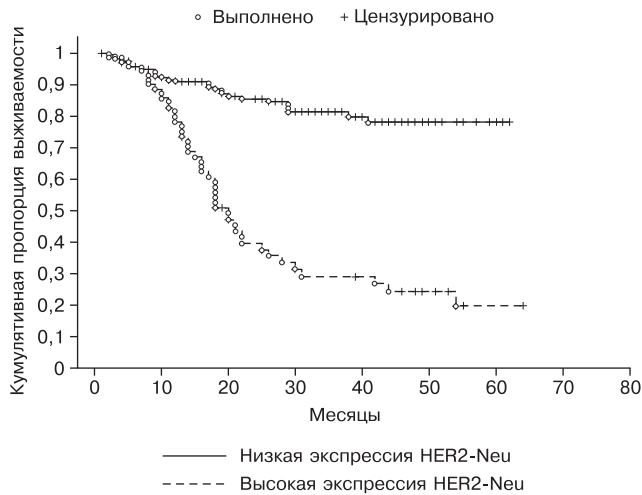


Рис. 3. Выживаемость больных в зависимости от экспрессии HER2-Neu.

достигнута, а у пациентов в гиперэкспрессией HER2-Neu данный показатель составил 18,8%. Разница в выживаемости больных с отсутствием экспрессии и гиперэкспрессией HER2-Neu статистически достоверна ( $p < 0,0001$ ).

Следующим этапом нашего исследования было изучение влияния АПХТ на выживаемость больных с ранними стадиями НМКРЛ. На рис. 4 представлена выживаемость больных с I, II стадиями в зависимости от проведения АПХТ. Выживаемость больных I стадии без АПХТ составляет  $48,8 \pm 2,4$  мес (95% ДИ; 44,1—53,6). При II стадии —  $38,2 \pm 3,5$  (95% ДИ 31,3—45,1). Разница статистически достоверна ( $p = 0,003$ ). У больных, которым проводилась АПХТ, выживаемость составила: при I стадии  $47,3 \pm 3,7$  мес (95% ДИ 39,9—54,5), при II стадии —  $42,0 \pm 3,3$  мес (95% ДИ 35,6—48,4). Разница в выживаемости статистически незначима ( $p = 0,31$ ). Таким образом, проведение АПХТ у больных с ранними стадиями НМКРЛ позволяет улучшить выживаемость некоторых пациентов. Для выделения этой группы больных нами использован маркер HER2-Neu.

Оценена выживаемость больных с отсутствием экспрессии HER2-Neu, которым проводилась либо не про-

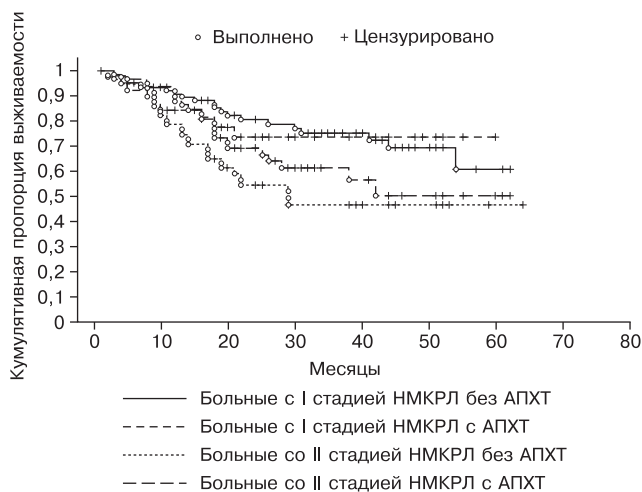


Рис. 4. Выживаемость больных с ранними стадиями НМКРЛ в зависимости от проведения АПХТ.

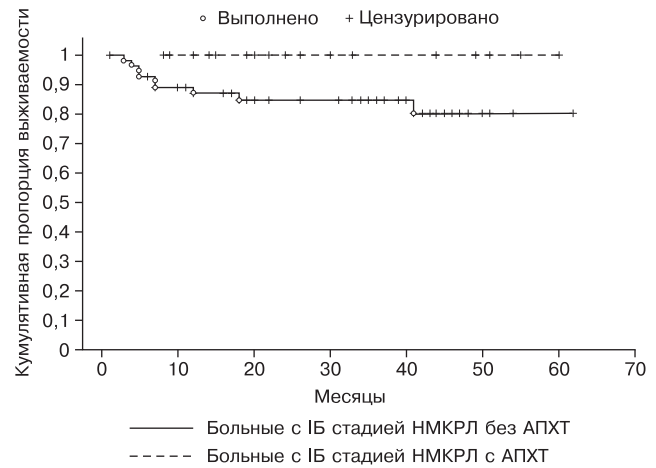


Рис. 5. Выживаемость больных с IB стадией НМКРЛ с низкой экспрессией HER2-Neu.

водилась АПХТ, а также выживаемость больных с гиперэкспрессией HER2-Neu при I и II стадиях НМКРЛ (рис. 5, 6).

Как видно из рис. 5, отмечается улучшение выживаемости больных с IB стадией НМКРЛ, у которых отсутствует экспрессия HER2-Neu, после проведения АПХТ ( $p = 0,05$ ). Проведение анализа выживаемости у больных с IA стадией не представляется возможным в связи в недостаточным количеством цензурированных случаев. При II стадии (см. рис. 6.) также отмечается статистически значимое улучшение выживаемости у больных с низкой экспрессией HER2-Neu после проведения АПХТ ( $p = 0,04$ ).

Как видно из рис. 7, при IIБ стадии НМКРЛ отмечается еще более выраженный позитивный эффект АПХТ у больных с низкой экспрессией HER2-Neu, что проявляется в улучшении выживаемости больных, которым проведен данный вид лечения.

Во то же время не выявлено различия выживаемости в зависимости от проведенного АПХТ у больных с гиперэкспрессией HER2-Neu ( $p = 0,87$ ). Это говорит о том, что высокий уровень экспрессии HER2-Neu может быть косвенным признаком химиорезистентности опухоли у больных (рис. 8).

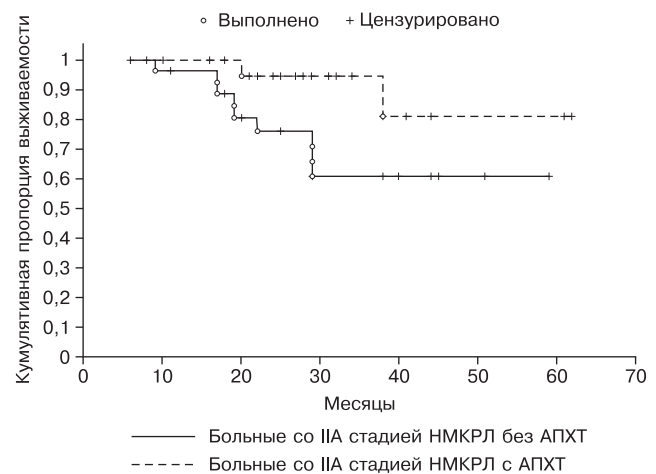


Рис. 6. Выживаемость больных IIА стадии НМКРЛ с низкой экспрессией HER2-Neu в зависимости от проведения АПХТ.

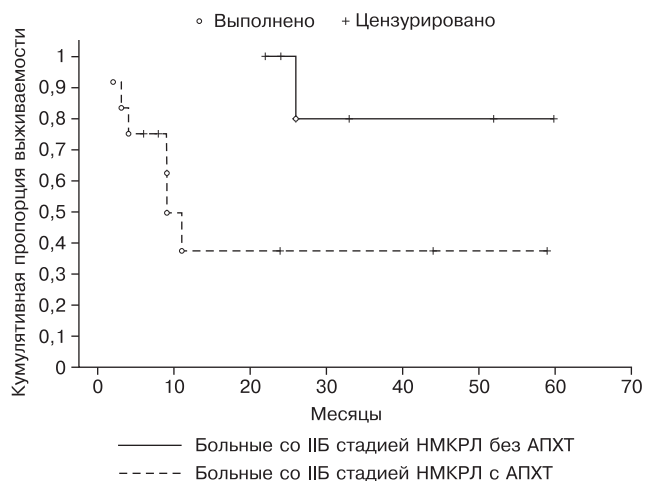


Рис. 7. Выживаемость больных НМКРЛ IIB стадии с низкой экспрессией HER2-Neu в зависимости от проведения АПХТ.

В настоящее время проведение АПХТ является дискуссионным вопросом, особенно у больных с ранними стадиями НМКРЛ. Однако ряд авторов считают, что для получения большей выгоды от АПХТ необходимо выделить группу пациентов, у которых данный вид лечения будет максимально эффективным. Для индивидуализации назначения АПХТ возможно использование молекулярных маркеров. В изученной литературе отмечаются единичные работы, касающиеся определения предиктивной роли различных молекулярных и генетических маркеров у больных с ранними стадиями НМКРЛ, однако указывается на необходимость продолжения проведения исследований в данном направлении [11, 12, 15, 16].

А. Onn и соавт. [17] указывают, что у 18% больных выявляется гиперэкспрессия HER2-Neu. О.А. Суховерша [18] в своем исследовании у больных с IIIA стадией НМКРЛ указывает на гиперэкспрессию HER2-Neu в 30,7±5,3% случаев. В нашем исследовании гиперэкспрессия HER2-Neu определена у 28,8% больных с ранними стадиями НМКРЛ. Таким образом, гиперэкспрессия HER2-Neu может варьировать от 18 до 30,7%. Разница в количестве больных с гиперэкспрессией маркера у различных авторов, вероятно, обусловлена различными характеристиками пациентов, включенных в исследование, в связи с этим необходимо конкретизировать в будущих исследованиях, для какой группы больных характерен тот или иной уровень экспрессии маркера.

При анализе связи экспрессии HER2-Neu с клинико-морфологическими характеристиками больных нами не выявлено значимых корреляций. В то же время ряд авторов указывают на наличие таких связей. Так, О.А. Суховерша [18] указывает, что экспрессия HER2-Neu чаще отмечается у больных женского пола в сравнении с мужчинами (60,0 ± 15,5 и 26,2±5,4%), а также у тех, кто никогда не курил в сравнении с курильщиками (47,1 ± 12,1 и 25,9 ± 5,8%). Автор не отмечает взаимосвязи экспрессии маркера с гистотипом опухоли ( $p = 0,93$ ), ее дифференцировкой ( $p = 0,87$ ), T- и N-статусом ( $p > 0,9$ ) [18]. По данным J. Moldvay и соавт. [19], отмечается более частая экспрессия HER2-Neu у больных с плоскоклеточной формой злокачественного новообразования (30% случаев), в то время как у больных с аденокарцино-

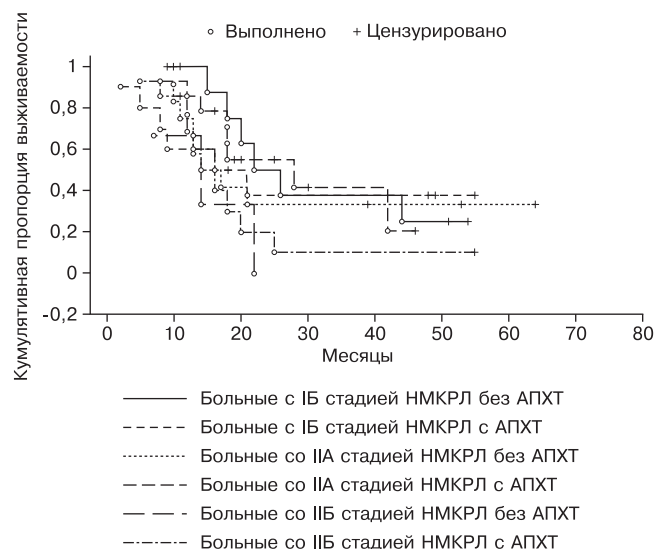


Рис. 8. Выживаемость больных НМКРЛ IB—IIA стадии с гиперэкспрессией HER2-Neu в зависимости от проведения АПХТ.

мой данный показатель составил 19%. Нами выявлена связь между уровнем экспрессии HER2-Neu и критериями N, а также стадией заболевания. У больных с наличием метастатического поражения лимфатических узлов корня легкого и соответственно II стадией НМКРЛ чаще определялась гиперэкспрессия HER2-Neu.

Такие же противоречивые данные имеются и о прогностическом значении экспрессии HER2-Neu. Так, J. Moldvay и соавт. [19] указывают, что экспрессия HER2-Neu у больных НМКРЛ не является значимым прогностическим фактором, в то же время в исследовании О.А. Суховерши [18] показано, что наличие экспрессии HER2-Neu в первичной опухоли больных с IIIA стадией НМКРЛ значительно ухудшает прогноз ( $p=0,007$ ). Нами отмечается ухудшение выживаемости у больных с ранними стадиями НМКРЛ при наличии гиперэкспрессии HER2-Neu. Также выявлена значимая предиктивная роль маркера. У больных с отсутствием экспрессии HER2-Neu отмечается улучшение выживаемости после проведения химиотерапевтического лечения в адьювантном режиме.

## Выводы

1. Не выявлено связи между уровнем экспрессии HER2-Neu в первичной опухоли больных с ранними стадиями НМКРЛ и полом, возрастом пациентов, локализацией, гистологической формой и морфологической дифференцировкой опухоли, критерием T. Отмечается, что у больных с N1 и соответственно II стадией НМКРЛ чаще встречается гиперэкспрессия HER2-Neu ( $p = 0,0001$  и  $p = 0,001$  соответственно).

2. Отмечается значительное ухудшение выживаемости больных с ранними стадиями НМКРЛ при наличии в первичной опухоли гиперэкспрессии HER2-Neu ( $p < 0,0001$ ).

3. У больных с отсутствием экспрессии HER2-Neu в опухоли отмечается выраженный эффект от проведенной АПХТ, что позволяет индивидуализировать данный вид лечения и избежать необоснованного назначения токсической терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. 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; 12: 201—10.
2. Garcia M., Jemal A., Ward E.M., Center M.M., Hao Y., Siegel R.L., Thun M.J. Global cancer facts & figures 2007. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2007.
3. Proctor R.N. Commentary: Schairer and Schöniger's forgotten tobacco epidemiology and the Nazi quest for racial purity. *Int. J. Epidemiol.* 2001; 30: 31—4.
4. Spásová I. Adjuvant chemotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer. *Čas. Lék. Česk.* 2007; 146(4): 329—36.
5. 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; 134: 850—6.
6. Sadasivan C., Medendorp S., Sreedhar R., Raji A., Blum M., De-Hoyas A., Patel J., Yeldandi A. Prognostic role of VEGF, EGFR, COX-2, cERB-b2 and ER-alpha in stage 1 non-small cell lung cancers. *ASCO Meeting Abstr.* 2007; 25: 7696.
7. Silvestri G.A., Tanoue L.T., Margolis M.L. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer. *Chest*. 2003; 123: 147—56.
8. Arriagada R., Bergman B., Dunant A., Le Chevalier T., Pignon J.P. et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 351—60.
9. Douillard J.Y., Rosell R., Delena M. et al. ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I—III) non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final results after 70-month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 624s.
10. Strauss G.M., Herndon J., Maddaus M.A. et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 621s.
11. 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. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 2735—40.
12. Ikeda N., Nagase S., Ohiro T. Individualized adjuvant chemotherapy for surgically resected lung cancer and the roles of biomarkers. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009; 15(3): 144—9.
13. Эллиниди В. Н. Практическая иммуногистоцитохимия. СПб.: ВЦЭРМ МЧС России; 2002.
14. Boenisch T., Farmilo A.J., Stead R.H. Immunohistochemical staining methods: Handbook. 3rd ed. Carpinteria: Dako Cytomation Corporation; 2001.
15. Gold K.A., Lee J.J., Ping Y. et al. Biologic risk model for recurrence in resected early-stage non-small cell lungcancer (ES NSCLC). *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(15): 7053.
16. Winton T., Livingston R., Johnson D. et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2589—97.
17. Onn A., Choe D.H., Herbst R.S. et al. Tumor cavitation in stage I non-small cell lung cancer: Epidermal growth factor receptor expression and prediction of poor outcome. *Radiology*. 2005; 237: 342—7.
18. Суховерша О.А. Патоморфологічні фактори прогнозу як основа оптимізації лікування IIIA стадії недрібноклітинного раку легень. *Морфологія*. 2007; 1(4): 100—7.
19. Moldvay J., Scheid Ph., Wild P. et al. Predictive survival markers in patients with surgically resected non-small cell lung carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2000; 6: 1125—34.

## REFERENCES

1. 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; 12: 201—10.
2. Garcia M., Jemal A., Ward E.M., Center M.M., Hao Y., Siegel R.L., Thun M.J. Global cancer facts & figures 2007. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2007.
3. Proctor R.N. Commentary: Schairer and Schöniger's forgotten tobacco epidemiology and the Nazi quest for racial purity. *Int. J. Epidemiol.* 2001; 30: 31—4.
4. Spásová I. Adjuvant chemotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer. *Čas. Lék. Česk.* 2007; 146(4): 329—36.
5. 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; 134: 850—6.
6. Sadasivan C., Medendorp S., Sreedhar R., Raji A., Blum M., De-Hoyas A., Patel J., Yeldandi A. Prognostic role of VEGF, EGFR, COX-2, cERB-b2 and ER-alpha in stage 1 non-small cell lung cancers. *ASCO Meeting Abstr.* 2007; 25: 7696.
7. Silvestri G.A., Tanoue L.T., Margolis M.L. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer. *Chest*. 2003; 123: 147—56.
8. Arriagada R., Bergman B., Dunant A., Le Chevalier T., Pignon J.P. et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 351—60.
9. Douillard J.Y., Rosell R., Delena M. et al. ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I—III) non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final results after 70-month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 624s.
10. Strauss G.M., Herndon J., Maddaus M.A. et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 621s.
11. 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. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 2735—40.
12. Ikeda N., Nagase S., Ohiro T. Individualized adjuvant chemotherapy for surgically resected lung cancer and the roles of biomarkers. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009; 15(3): 144—9.
13. Jellinidi V.N. Prakticheskaja immunogistocitohimija. St. Petersburg: VCJeRM MChS Rossii, 2002 (in Russian).
14. Boenisch T., Farmilo A.J., Stead R.H. Immunohistochemical staining methods: Handbook. 3rd ed. Carpinteria: Dako Cytomation Corporation; 2001.
15. Gold K.A., Lee J.J., Ping Y. et al. Biologic risk model for recurrence in resected early-stage non-small cell lungcancer (ES NSCLC). *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(15): 7053.
16. Winton T., Livingston R., Johnson D. et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2589—97.
17. Onn A., Choe D.H., Herbst R.S. et al. Tumor cavitation in stage I non-small cell lung cancer: Epidermal growth factor receptor expression and prediction of poor outcome. *Radiology*. 2005; 237: 342—7.
18. Suhoversha O.A. Prognostic factors as a base improving treatment patients with IIIA stage of non-small cell lung cancer. *Morfologija*. 2007; 1(4): 100—7 (in Ukrainian).
19. Moldvay J., Scheid Ph., Wild P. et al. Predictive survival markers in patients with surgically resected non-small cell lung carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2000; 6: 1125—34.

Поступила 20.05.13