

К. К. Лактионов¹, М. И. Давыдов¹, Б. Е. Полоцкий¹, Д. И. Юдин¹, С. М. Волков¹, И. Б. Зборовская²,
Е. В. Степанова³, В. Н. Богатырев¹

НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО: КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ОПУХОЛИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

¹ НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

² НИИ канцерогенеза ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

³ НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

К. К. Laktionov¹, M. I. Davydov¹, B. E. Polotsky¹, D. I. Yudin¹, S. M. Volkov¹, I. B. Zborovskaya²,
E. V. Stepanova³, V. N. Bogatyrev¹

NON-SMALL CELL LUNG CANCER: CLINICAL SIGNIFICANCE OF TUMOR MOLECULAR GENETIC CHARACTERISTICS IN PROGNOSIS OF SURGICAL TREATMENT

¹ Institute of Clinical Oncology, N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow

² Institute of Carcinogenesis, N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow

³ Institute of Experimental Diagnosis and Therapy of Tumors, N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow

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

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

Используя современные молекулярные и иммунологические методы, можно исследовать индивидуальные генетические

Over the recent several decades there was a significant progress in understanding of cell molecular biology. Investigators studied regulatory mechanisms of cell division and death, maintenance of genetic stability, signal transmission from receptors into the nucleus, etc. It was found that structural and functional changes in some proteins participating in these processes (oncoproteins and tumor growth suppressors) could lead to cell transformation. Invasive and metastatic activities of tumor cells appeared to depend on the same intercellular interactions that regulate condition and behavior of normal cells. There are more than 100 proteins and their genes known to contribute to malignant growth. These proteins and genes are referred to as molecular biological (molecular) tumor markers. They all participate in regulation of cell cycle, apoptosis, differentiation and morphogenetic reactions.

The term “tumor markers” therefore defines genes and their products related to development of malignant diseases and used for malignant diseases staging and screening purposes. Besides, tumor markers often help to detect latent metastasis, to monitor response to chemotherapy, to predict disease recurrence and to assess metastatic potential of the primary.

Modern molecular and immunological tests can be useful in study of individual genetic and biological features of the tumor to predict disease course and resistance to chemotherapy irrespective of tumor type.

Lung cancer (LC) is a most serious cancer type. The rise in LC incidence over the last years met the WHO poorest prognosis

и биологические особенности опухоли, которые позволяют прогнозировать течение болезни и резистентность к химиотерапии независимо от гистологического типа опухоли.

Рак легкого (РЛ) — одно из самых серьезных онкологических заболеваний. Рост заболеваемости РЛ в последние годы оправдывает наихудшие прогнозы ВОЗ и наносит огромный социально-экономический ущерб. В 35 развитых странах мира и в Российской Федерации РЛ остается главной причиной смертности онкологических больных. Годовой прирост заболеваемости РЛ в России в настоящее время составляет 3,4%, ежегодно заболевают более 60 000 человек [5].

На сегодняшний день прогнозирование течения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) после радикального хирургического лечения базируется прежде всего на оценке распространенности опухоли. Однако даже в отсутствие регионарных лимфогенных метастазов 5-летняя выживаемость составляет 50—70% [5]. Групповой прогноз не удовлетворяет современным требованиям клинической онкологии, не позволяет оценить биологические особенности опухоли у данного больного и индивидуализировать мониторинг и лечебную тактику.

Изучение генома опухолевой и нормальной клеток позволило накопить большой объем данных, касающихся генетических характеристик при различных гистологических типах РЛ. Структурные и функциональные изменения онкогенов в ряде случаев имеют прогностическое значение. Наиболее значимыми в этом отношении являются онкогены семейств *тус* и *гас*. Ядерные онкогены семейства *тус* играют важную роль в дифференцировке, росте и программированной гибели клеток. Ген *L-тус* имеет 2 аллеля (*L* и *S*), появление второго аллеля обусловлено точечной герминальной мутацией. В связи с этим существуют 3 варианта генотипа — *LL*, *LS*, *SS*. Обнаружено, что при НМРЛ наличие аллеля *S* сочетается с быстрым прогрессированием и диссеминацией опухоли, но не коррелирует с дифференцировкой опухоли [14; 15; 18; 19].

Гены семейства *гас*, в том числе *H-gas*, относятся к наиболее часто экспрессируемым протоонкогенам и участвуют в передаче внутриклеточных сигналов. Особого внимания заслуживает обнаруживаемый в норме полиморфизм аллелей гена *c-Ha-gas*, обусловленный присутствием области вариабельных tandemных повторов в нетранслируемой части гена. Четыре из них определены как «общие» (*a1*; *a2*; *a3*; *a4*). Выявлена связь аллеля *a4* гена *c-Ha-gas* с высоким риском развития активно метастазирующих опухолей [3; 13; 18].

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

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

В зависимости от наличия или отсутствия неблагоприятных генетических и иммунологических факторов прогноза с учетом распространенности опухоли больные были распределены на 2 группы. При наличии неблагоприятных факторов прогноза 1; 2 и 3 года прожили 76,9; 38,4 и 30,7% больных, у которых после радикального хирургического лечения регионарных ме-

and had severe social and economic consequences. LC is the first most common cause of cancer deaths in 35 economically developed countries and in the Russian Federation. Annual increment in LC incidence in Russia is 3.4% with more than 60,000 new cases detected every year [5].

Prognosis in non-small cell lung cancer (NSCLC) following radical surgery is currently based first of all on disease advance. However, the 5-year survival even in regional lymph node negative cases is 50 to 70% [5]. Group prognosis fails to meet current requirements of clinical oncology, to assess biological features of the tumor in individual cases and to individualize monitoring and treatment policy.

Owing to the study of neoplastic and normal cell genome we have gained a large amount of data about genetic characteristics of LC morphological types. Structural and functional changes in oncogenes may be of prognostic significance. Oncogenes from *myc* and *ras* families are of most importance. Nuclear oncogenes from the *myc* family play an important part in cell differentiation, growth and programmed death. The gene *L-myc* has two alleles (*L* and *S*) with the second one being a product of a point germinal mutation. There are therefore three genotype variants, i.e. *LL*, *LS* and *SS*. The presence of the *S* allele in NSCLC is associated with rapid tumor progression and dissemination but not with tumor differentiation [14; 15; 18; 19].

Oncogenes from the *ras* family including *H-ras* are most frequently expressed on tumor cells and participate in intercellular signaling. Of much importance is normal allele polymorphism of the *c-Ha-ras* gene due to the presence of a region with variable tandem repetitions in the nontranslatable gene portion. Four of them are defined as common (*a1*, *a2*, *a3*, *a4*). The *a4* of *c-Ha-ras* is associated with high metastatic potential of the tumor [3; 13; 18].

Major histocompatibility complex (HLA) is responsible for tissue compatibility and is characterized by complex structure, high degree of polymorphism and importance of induction products. Genes of HLA class I are responsible for immune response [3; 10].

We studied 78 NSCLC patients undergoing radical surgery at the Thoracic Department, N. N. Blokhin RCRC RAMS to find that *a4* allele in *c-Ha-ras*, *SS* genotype of *L-myc* and the absence of HLA I molecules on cell surface were associated with poor prognosis. Favorable prognosis was associated with the presence of *a1*, *a2* and *a3* in *c-Ha-ras*, *LL* and *LS* genotypes of *L-myc* and expression of HLA class I effectors.

The patients were divided into 2 groups with respect to the presence or absence of poor genetic and immunological prognostic factors and disease advance. One-, 2- and 3-year survival rates in cases with poor prognostic factors and no regional lymph node metastases after radical surgery were 76.9, 38.4 and 30.7% respectively, cf. 81.2, 81.2 and 81.2% respectively for patients with favorable factors (fig. 1).

Of note is high prognostic significance of the factors in question as to outcomes of surgical treatment of NSCLC patients presenting with similar disease advance.

Basing on these results we thought reasonable to continue with individual diagnosis and studied additional molecular genetic factors in a patient group with similar clinical and morphological characteristics. We analyzed survival in 49 patients with differentiated squamous-cell LC T2N0M0 undergoing surgery at the Thoracic Surgery Department, N. N. Blokhin RCRC RAMS. Study of prognostic significance of genetic shifts (deletion of various locuses of chromosome 1 short arm, tumor ploidy), mutant p53 expression, vascular endothelial growth fac-

тастозов выявлено не было, при наличии благоприятных — 81,2; 81,2 и 81,2% соответственно (рис. 1).

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

Учитывая полученные результаты, мы сочли необходимой дальнейшую индивидуализацию прогноза и изучили дополнительные молекулярно-генетические факторы на однородной клинико-морфологической группе. Мы проанализировали выживаемость 49 больных дифференцированным плоскоклеточным РЛ T2N0M0, оперированных в хирургическом торакоабдоминальном отделении РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Изучение прогностической значимости факторов генетической нестабильности (делеции различных локусов короткого плеча 1-й хромосомы, плоидность опухоли), экспрессии мутантного p53, VEGF (vascular endothelial growth factor — фактор роста эндотелия), Bcl-2, Вах и пролиферативной активности опухолевых клеток (соотношение клеток в разных фазах клеточного цикла) выполнялось на однородном клиническом материале.

Ключевым белком, регулирующим механизмы естественной гибели клетки, является белок — супрессор опухолевого роста p53, необходимый для активации некоторых форм апоптоза [6; 17; 18]. VEGF является главным фактором, индуцирующим образование новых сосудов в опухоли. Он стимулирует деление и миграцию эндотелиальных клеток близлежащих сосудов. Экспрессия VEGF свидетельствует о высоком метастатическом потенциале опухоли [7; 8]. Семейство генов Bcl участвует в регуляции апоптоза. Лучше всего изучена экспрессия белков — антагонистов Bcl-2 и Вах. Экспрессия Bcl-2 при плоскоклеточном РЛ (25—40% случаев) наблюдается чаще, чем при аденокарциноме легкого (около 10% случаев). Белок Вах является стимулятором апоптоза. Bcl-2 и Вах связываются между собой и ингибируют друг друга. При анализе экспрессии Bcl-2 и Вах замечено, что они редко экспрессируются вместе [9].

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

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

Все больные были разделены на 2 группы. Первую составили 25 человек, которые прожили менее 3 лет (неблагоприятный прогноз), 2-ю — 24 больных, проживших более 5 лет (благоприятный прогноз). Группы не различались по общепринятым клинико-морфологическим параметрам: полу, возрасту, длительности анамнеза, стороне поражения, локализации опухоли, клинико-анатомической форме, дифференцировке и размеру первичной опухоли, а также по объему хирургического вмешательства.

Монофакторный анализ показал, что значимыми независимыми неблагоприятными факторами прогноза при плоскокле-

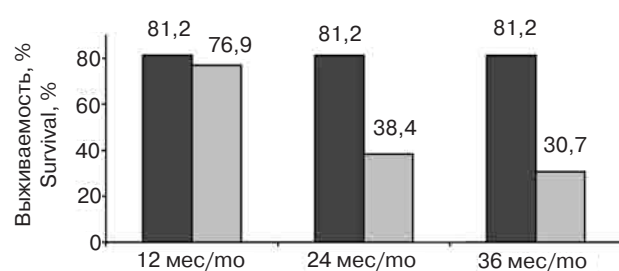


Рисунок 1. Выживаемость в зависимости от генетических и иммунологических факторов прогноза в отсутствие поражения регионарных лимфоколлекторов.

Различия 3-летней выживаемости достоверны ($p=0,01$). Темные столбики обозначают благоприятный, светлые — неблагоприятный прогноз.

Figure 1. Survival with respect to genetic and immunological factors of prognosis in cases with negative regional lymph nodes.

Significant differences in 3-year survival rates ($p=0.01$). Dark bars are good prognosis, light bars are poor prognosis.

tor (VEGF), Bcl-2, Bax and tumor cell proliferation activity (ratio of cell numbers in different cell cycle phases) was made on similar clinical material.

The tumor growth suppressor protein p53 is the key regulator of mechanisms of natural cell death that is responsible for activation of some apoptosis types [6; 17; 18]. VEGF is the main inducer of tumor neovascularization. It stimulates division and migration of endothelial cells in neighbor vessels. VEGF expression is indicative of high metastatic potential of the tumor [7; 8]. The Bcl gene family participates in apoptosis regulation. Expression of antagonist proteins Bcl-2 and Bax is best studied. Bcl-2 expression in LC is found more frequently (25 to 40% of cases) than in lung adenocarcinoma (about 10%). The protein Bax is an apoptosis stimulator. The Bcl-2 and Bax bind to and inhibit each other. Expression of both Bcl-2 and Bax is not common [9].

Deletions of various loci of chromosome 1 short arm are often found in NSCLC. These mutations are mainly detected at advanced disease and may be of prognostic value. The chromosome 1 short arm is thought to contain a single or several suppressor genes whose inactivation leads to NSCLC progression [3].

DNA flow cytometry detects tumor cell ploidy and assesses their distribution by cell cycle phases at high accuracy. Diploid (having normal DNA content) solid tumors including LC have a better prognosis than aneuploid (having increased DNA content) ones. Tumors with a high portion of cells in the S-phase of cell cycle generally demonstrate rapid growth and high metastatic activity [5].

The patients were divided into 2 groups. Group 1 was composed of 25 cases failing to survive 3 years (poor prognosis) and group 2 consisted of 24 patients surviving 5 years (good prognosis). The groups were well balanced with respect to standard clinical and morphological characteristics, such as gender, age, history duration, left or right lesion side, tumor location, tumor clinical and anatomical type, differentiation and size, and to extent of surgical intervention.

A unifactorial analysis demonstrated that mutant p53 and VEGF expression and the absence of Bcl-2 and Bax, deletion of chromosome 1 short arm, tumor cell aneuploidy and high percentage of S-phase cells are significant independent factors of poor prognosis in squamous-cell LC (table 1). The effect of these

Таблица 1 / Table 1

Распределение прогностических факторов при плоскоклеточном РЛ T2N0M0 в зависимости от общей выживаемости, %
Distribution of prognostic factors with respect to overall survival in squamous-cell LC T2N0M0, %

Прогностические факторы	ОВ < 3 лет	ОВ > 5 лет	p
Частота делеции короткого плеча 1-й хромосомы / Deletion of chromosome 1 short arm	52	8,3	<0,05
Частота анеуплоидии / Aneuploidy	75	37,4	<0,05
Частота экспрессии p53 / p53 expression	88	41,7	<0,05
Частота экспрессии VEGF / VEGF expression	76	25	<0,05
Частота экспрессии Bcl-2 / Bcl-2 expression	20	42	>0,05
Частота экспрессии Bax / Bax expression	16	29	>0,05
Количество клеток в S-фазе клеточного цикла / S-phase cells	9,56	5,76	<0,05
Prognostic factors	OS < 3 years	OS > 5 years	p
ОВ/OS — общая выживаемость / overall survival.			

точном РЛ являются экспрессия мутантного p53 и VEGF, отсутствие экспрессии Bcl-2 и Bax, делеция короткого плеча 1-й хромосомы, анеуплоидия и высокая доля опухолевых клеток в S-фазе клеточного цикла (табл. 1). С учетом данных монофакторного анализа подсчитано, насколько исследованные факторы влияют на продолжительность жизни больных плоскоклеточным РЛ (рис. 2). Наиболее значительно ее увеличивают отсутствие экспрессии VEGF и экспрессия Bcl-2 (весовые коэффициенты 14,19 и 13,37 соответственно), а уменьшают — анеуплоидия и высокое содержание опухолевых клеток в S-фазе клеточного цикла (весовые коэффициенты –13,36 и –8,61 соответственно).

Интересными, на наш взгляд, представляются результаты сравнения фактической продолжительности жизни с расчетной, вычисленной по весовым коэффициентам изученных факторов прогноза (рис. 3). Они демонстрируют высокую точность оценки продолжительности жизни по данному методу. Так, в наблюдениях, когда расчетная продолжительность жизни не превышала 40 мес, точность прогноза составила 92,6%, при прогнозируемой продолжительности жизни более 40 мес все больные пережили 5-летний срок наблюдения. Ошибка метода в целом не превысила 4,1% и была связана с 2 случаями заниженной расчетной продолжительности жизни. Удаление из регрессионного анализа даже одного фактора прогноза приводит к значительному увеличению ошибки (от 8,1% при исключении из анализа экспрессии Bax до 12,2% при исключении анеуплоидии и экспрессии VEGF).

Исследование позволило выявить различия в биологических особенностях плоскоклеточного РЛ при одинаковых морфологико-анатомических характеристиках новообразований. Только комплексное использование молекулярно-генетических параметров увеличивает точность индивидуального прогноза результатов хирургического лечения больных дифференцированным плоскоклеточным РЛ T2N0M0 и, следовательно, позволяет оптимизировать лечебную тактику и повысить качество наблюдения за больными.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Абедев Г. И. Механизмы дифференцировки и опухолевый рост // Биохимия. — 2000. — Т. 65. — С. 127—138.
2. Давыдов М. И., Полоцкий Б. Е. Рак легкого. — М.: Радикс, 1994.
3. Зборовская И. Г., Татосян А. Г. Молекулярно-генетические маркеры при раке легкого: онкогены и гены-супрессоры // Новое в тера-

факторов на life time of squamous-cell LC was assessed by multifactorial analysis (fig. 2). The absence of VEGF and the presence of Bcl-2 expression (weight coefficients 14.19 and 13.37 respectively) were found to have the greatest positive effect on life time while aneuploidy and high percentage of S-phase cells (weight coefficients –13.36 and –8.61 respectively) produced the greatest negative effect.

We found it interesting to compare factual and calculated (basing on factor weight coefficients) life time values (fig. 3). The comparison proved highly accurate

lifetime estimates by the above-described technique. The prognosis accuracy was 92.6% for cases with calculated lifetime less than 40 months, all cases with calculated lifetime more than 40 months survived 5 years. The total error of method was not more than 4.1% and was due to 2 cases with underestimated lifetime. Removal of even a single prognostic factor from the regres-

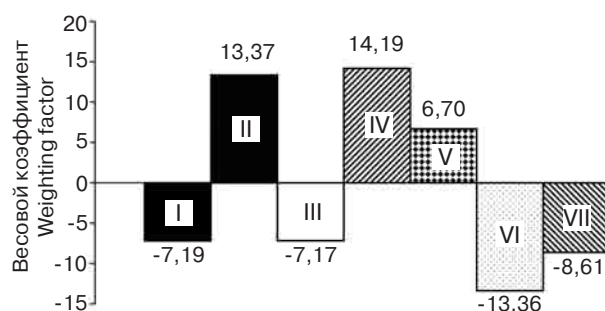


Рисунок 2. Влияние молекулярно-генетических маркеров на общую выживаемость при дифференцированном плоскоклеточном РЛ T2N0M0.

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

Figure 2. Effect of molecular genetic markers on overall survival in differentiated squamous-cell LC T2N0M0.

I — mutant p53 expression; II — Bcl-2 expression; III — no Bax expression; IV — no VEGF expression; V — no chromosome 1 short arm deletion; VI — aneuploidy; VII — high percentage of S-phase cells.

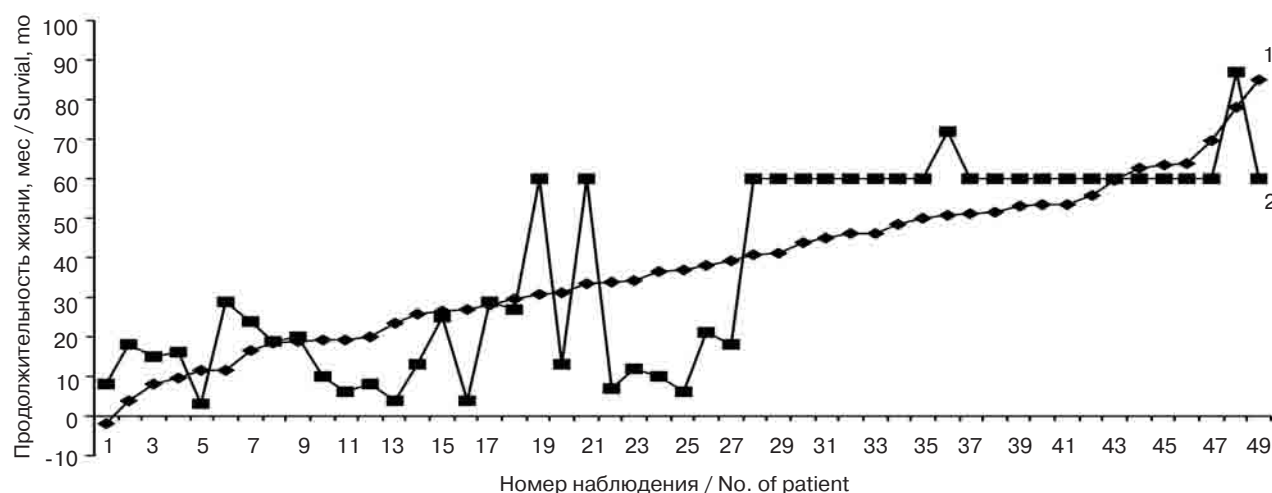


Рисунок 3. Сравнение прогнозируемой (1) и фактической (2) продолжительности жизни больных плоскоклеточным РЛ T2N0M0.

Figure 3. Comparison of predicted (1) and actual (2) lifetime values in patients with squamous-cell LC T2N0M0.

- пии рака легкого. — М., 1997. — С. 5—17.
4. Коган Е. А., Жак Г., Кайзер У. и др. Иммуногистохимия биомолекулярных маркеров рака легкого // Арх. пат. — 1997. — Т. 6. — С. 23—30.
 5. Полоцкий Б. Е. Рак легкого: Дис... д-ра мед. наук. — М., 1995.
 6. Чумаков П. М. Функция гена p53: выбор между жизнью и смертью // Биохимия. — 2000. — Т. 65. — С. 34—47.
 7. Abu-Jawdeh G. M., Faix J. D., Niloff J. et al. Strong expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in ovarian borderline and malignant neoplasms // Lab. Invest. — 1996. — Vol. 74. — P. 1105—1115.
 8. Anseletti C. A., Lucchi M., Fontanini G. et al. Prognostic significance of tumoral angiogenesis in completely resected late stage lung carcinoma (stage IIIA-N2) // Cancer. — 1996. — Vol. 78. — P. 409—415.
 9. Apolinario R., van der Valk P., de Jong J. et al. Prognostic value of the expression of p53, bcl-2 and bax oncoproteins and neovascularization in patients with radically resected non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. — 1997. — Vol. 15. — P. 2456—2466.
 10. Barber L., Parchem P. Peptide binding to major histocompatibility complex molecules // Ann. Ref. Cell. Biol. — 1993. — Vol. 9. — P. 163—206.
 11. Chen Y., Sato M., Fujimura S. et al. Expression of Bcl-2, Bax and p53 proteins in cancerogenesis of squamous cell lung cancer // Anticancer Res. — 1999. — Vol. 19. — P. 1351—1356.
 12. Graziano S. L. Non small cell lung cancer: clinical value of new biological predictors // Lung Cancer. — 1997. — Vol. 17. — P. 537—558.
 13. Heighway J., Thatcher N., Cerny T. et al. Genetic predisposition of human lung cancer // Brit. J. Cancer. — 1986. — Vol. 53. — P. 453—457.
 14. Kawashima K., Nomura S., Hirai H. et al. Correlation of the L-myc RFLP with metastasis, prognosis and multiple cancer in lung-cancer patients // Int. J. Cancer. — 1991. — Vol. 50. — P. 557—561.

sion resulted in a significant rise in the error value (from 8.2% after exclusion of Bax expression to 12.2% after exclusion of aneuploidy and VEGF expression).

Our study discovered differences in biological features of squamous-cell LC with similar morphological, clinical and anatomical characteristics. Complex molecular genetic study improves accuracy of individual prognosis for patients with differentiated squamous-cell LC T2N0M0 undergoing surgery and therefore contributes to optimization of treatment policy.

15. Kern J., Schwartz D., Nordberg J. et al. p185 neo expression in human lung adenocarcinomas predicts shortened survival // Cancer Res. — 1990. — Vol. 50. — P. 5184—5191.
16. Kwun M. F., Yoshitaka S., John D. M. Molecular pathogenesis of lung cancer // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1999. — Vol. 118. — P. 1136—1152.
17. Levine A. J. p53 the cellular gatekeeper for growth and division // Cell. — 1997. — Vol. 88. — P. 323—331.
18. Weston A., Caporaso N. et al. Relationship of Ha-ras-1, L-myc and p53 polymorphism with lung cancer risk and prognosis // Envir. Health Perspect. — 1992. — Vol. 98. — P. 61—67.
19. Yokota J., Wada M., Yoshida T. et al. Heterogeneity of lung cancer cell with respect to amplification of mic family // Oncogene. — 1988. — Vol. 2. — P. 607—611.

Поступила 22.12.2004 / Received 22.12.2004