

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.24-006.6:577.2.08:576.385.5

*А.А. Коломейцева, Е.В. Степанова, И.М. Гагарин, Е.Г. Родникова, Д.С. Рзаев, В.А. Горбунова, А.Ю. Барышников***ВЛИЯНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ
НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ РЕЦЕПТОРА ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА
У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО**
*РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва***Контактная информация***Коломейцева Алина Андреевна, врач-онколог отделения химиотерапии НИИ клинической онкологии***адрес:** 115448, Москва, Каширское ш., д. 24; **тел.:** +7(495)324-94-79**e-mail:** almed2002@mail.ru

Статья поступила: 03.05.2011, принята к печати 20.10.2011

Резюме

Цель нашей работы – изучение взаимосвязи молекулярно-биологических маркеров апоптоза, ангиогенеза и пролиферации (EGFR, HIF-1 α , PTEN, pAkt, VEGFR2, VEGF) в ткани опухоли легкого с эффективностью терапии ингибиторами EGFR больных распространенным НМРЛ. Для исследования использовали биопсийный материал опухолевой ткани легкого, полученный от 38 больных до начала специфического лечения. Иммуногистохимический анализ проводили на срезах с парафиновых блоков, предназначенных для стандартного морфологического исследования. Объективный эффект у больных с экспрессией белка EGFR составил 28,6 %, без экспрессии – 12,9 % ($p=0,3$). Медиана времени до прогрессирования у больных с наличием или отсутствием экспрессии EGFR составила 3 и 2,8 мес. соответственно ($p=0,9$). Медиана общей выживаемости у больных с экспрессией рецептора EGF составила 7 мес., в то время как МОВ больных без экспрессии белка не достигнута. У больных с экспрессией pAkt в опухоли ОЭ составил 19,2 % по сравнению с 8,3 % в группе без экспрессии pAkt ($p=0,4$). МВДП у больных с положительной по экспрессии pAkt опухолью была 3 мес. с отрицательной – 2 мес. ($p=0,2$), МОВ – 14,7 и 2,9 мес. соответственно ($p=0,4$). У больных с положительной по HIF-1 α опухолью ОЭ составил 8,7 %, с отрицательной по HIF-1 α – 26,6 % ($p=0,2$), МВДП – 2,7 и 3 мес. ($p=0,4$), МОВ – 7,6 и 14,5 мес. соответственно ($p=0,6$). ОЭ у больных с опухолью, положительной по экспрессии PTEN, составил 8 %, с отрицательной – 30,8 % ($p=0,1$), МВДП составила 2,7 и 3 мес. ($p=0,4$), МОВ – 11,7 и 5,5 мес. ($p=1$) соответственно. VEGFR2 не влиял ни на один из параметров эффективности терапии, включая непосредственный эффект ($p=0,5$), время до прогрессирования ($p=0,5$) и выживаемость ($p=0,2$). Подобным образом VEGF не влиял на ОЭ ($p=0,4$), МВДП ($p=0,4$) и МОВ ($p=0,1$). Таким образом, надежных критериев, помогающих предсказать эффективность ингибиторов тирозинкиназ, среди изученных маркеров не обнаружено.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, специфические белки-маркеры НМРЛ (EGFR, HIF-1 α , PTEN, pAkt, VEGFR2, VEGF), эрлотиниб, gefitinиб.

*A.A. Kolomeytseva, E.V. Stepanova, I.M. Gagarin, E.G. Rodnikova, D.S. Rzaev, V.A. Gorbunova, A.Yu. Baryshnikov***THE IMPACT OF MOLECULAR MARKERS ON EFFICACY
OF EGFR INHIBITORS
IN PATIENTS WITH NON SMALL-CELL LUNG CANCER***N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, Moscow***Abstract**

The purpose of this study was to detect the relationship between biological markers of apoptosis, angiogenesis and proliferation (EGFR, HIF-1 α , PTEN, pAkt, VEGFR2, VEGF) in lung cancer tissues and efficacy by EGFR inhibitors therapy. The biopsy material tissue was received from 38 patients with NSCLC. The overall response rate (ORR) in patients with EGFR IHC⁺ was 28,6 % and EGFR IHC⁻ – 12,9 % ($p=0,3$), the median time to progression (TTP) – 3 and 2,8 months ($p=0,9$) respectively. Overall survival (OS) in patients with EGFR IHC⁺ – 7 months and was not reached for EGFR IHC⁻ patients. The pAkt IHC⁺ patients, compared with pAkt IHC⁻ patients had non-statistically significantly higher ORR (19,2 % versus 8,3 %; $p=0,4$), longer time to progression (3 versus 2 months; $p=0,2$), and longer survival (14,7 versus 2,9 months; $p=0,4$). ORR in patients with HIF-1 α IHC⁺ was 8,7 % ($p=0,2$) and HIF-1 α IHC⁻ – 26,6 %, TTP – 2,7 and 3 months ($p=0,4$) respectively. OS in patients with HIF-1 α IHC⁺ was 7,6 vs. 14,5 months in patients with HIF-1 α IHC⁻ ($p=0,6$). The differences between patients with PTEN IHC⁺ and PTEN IHC⁻ were not statistically significant in ORR (8 % vs. 30,8 %, $p=0,1$), TTP (3 vs. 2,7 months, $p=0,4$) and OS (11,7 and 5,5 months, $p=1$). VEGF and VEGFR2 expression did not significantly correlate with objective response, TTP and OS. Thus, we couldn't identify predictors of the efficacy of EGFR inhibitors among the studied parameters.

Key words: EGFR, HIF-1 α , PTEN, pAkt, VEGFR2, VEGF, erlotinib, gefitinib, non small-cell lung cancer.

Введение

Рак легкого остается лидирующей причиной смерти от онкологических заболеваний в мире. В

Российской Федерации ежегодно регистрируется около 63 тыс. новых случаев рака легкого. На долю НМРЛ приходится примерно 85 % всех случаев рака легкого [1; 6].

Зачастую заболевание выявляется на поздних стадиях, когда выполнить оперативное лечение таким больным не представляется возможным. В этих случаях на первое место выходят консервативные методы лечения – лучевая и лекарственная терапия. В настоящее время химиотерапия на основе препаратов платины (цисплатин и карбоплатин) в комбинации с цитотоксическими агентами 3-й генерации (гемцитабин, паклитаксел, доцетаксел, винорельбин) является стандартным подходом в терапии больных распространенным НМРЛ [10].

Все большую актуальность для современной химиотерапии приобретает индивидуальный подход к подбору препаратов и их доз, направленный на повышение эффективности и уменьшение токсичности противоопухолевых средств. Активно ведется поиск биологических и молекулярно-генетических маркеров, позволяющих предсказать, какие препараты окажутся эффективными у конкретного больного.

Белок EGFR, определяемый ИГХ-методом в ткани опухоли легкого, явился первой мишенью для изучения ее в качестве биологического маркера эффективного лечения ингибиторами EGFR. Синтез данного белка осуществляется в 50–90 % клеток НМРЛ. В связи с эффективностью ингибиторов EGFR при некоторых типах НМРЛ была выдвинута гипотеза о том, что наличие белка EGFR в опухоли может быть показателем эффективности анти-EGFR терапии [3]. Однако взаимосвязь между присутствием EGFR и чувствительностью НМРЛ к ингибиторам тирозинкиназ большинством исследований не доказана [2; 4; 11].

Целью нашей работы было изучение молекулярно-биологических маркеров апоптоза, ангиогенеза и пролиферации (EGFR, HIF-1 α , PTEN, pAkt, VEGFR2, VEGF) в ткани опухоли легкого в качестве возможных маркеров эффективности ингибиторов EGFR у больных распространенным НМРЛ.

Материалы и методы

В исследование включались больные неоперабельным или рецидивным НМРЛ, у которых отмечалось прогрессирование на первой и/или второй линиях стандартных режимов химиотерапии. Лечение проводилось двумя ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста: gefitinibом в дозе 250 мг и erlotinibом в дозе 150 мг на прием ежедневно непрерывно до прогрессирования или развития тяжелой токсичности. Пациенты, получающие лечение ингибиторами тирозинкиназ в сочетании с химиотерапией, в анализ не включались.

Все иммуногистохимические исследования проводили в лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей НИИ ЭДТО РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Для исследования использовали биопсийный материал опухолей 38 больных до начала специфического лечения.

ИГХ-анализ проводили на срезах с парафиновых блоков, предназначенных для стандартного морфологического исследования. Используемые в работе первичные антитела и их разведения представлены в табл. 1.

Таблица 1

Панель антител, использованных в исследовании

Специфичность	Клон	Фирма	Разведение	Буфер для «демаскировки антигенов»
EGFR	31G7	Zymed	1:25	Протеиназа К
pAkt	Phosphor T308	Abcam	1:500	10 мМ цитратный буфер (pH 6,0)
HIF-1 α	HIF1alpha67	Abcam	1:200	10 мМ цитратный буфер (pH 6,0)
VEGFR2	A-3	Santa Cruz Biotech	1:500	10 мМ цитратный буфер (pH 6,0)
PTEN	VP-P985	Vector	1:200	10 мМ цитратный буфер (pH 6,0)
VEGF	C-1	Santa Cruz Biotech	1:500	10 мМ цитратный буфер (pH 6,0)

Парафиновые срезы депарафинировали и регидратировали по стандартной методике.

Для визуализации иммуногистохимической реакции использовали DAB+ систему [DAKO].

Срезы докрашивали гематоксилином Майера и заключали в синтетическую основу.

В работе были использованы следующие критерии оценки экспрессии молекулярно-биологических маркеров и разделения опухолей на положительные или отрицательные по их экспрессии:

1. Для EGFR оценивали наличие мембранного окрашивания. Экспрессию оценивали как:

- 0 при отсутствии окрашивания или окрашивании менее 5 % опухолевых клеток;
- 1⁺ при окрашивании 5–19 % опухолевых клеток;
- 2⁺ при окрашивании 20–49 % опухолевых клеток;
- 3⁺ при окрашивании 50–70 % опухолевых клеток;
- 4⁺ при окрашивании более 70 % опухолевых клеток.

При оценке экспрессии 2⁺ или выше опухоль рассматривали как положительную по экспрессии EGFR;

2. Экспрессию в опухоли pAkt оценивали как:

- 0 при отсутствии окрашивания;
- 1⁺ при слабом гомогенном окрашивании

цитоплазмы без наличия очагов гранулярного окрашивания;

- 2⁺ или 3⁺ при наличии гранулярного цитоплазматического окрашивания высокой интенсивности менее 20 % опухолевых клеток (2⁺) или более 20 % опухолевых клеток (3⁺).

При оценке экспрессии как 2⁺ или выше опухоль рассматривали как положительную по экспрессии pAkt;

3. Экспрессию HIF-1 α оценивали как:

- 0 при отсутствии окрашивания опухолевых клеток;
- 1⁺ при окрашивании менее 1 % ядер опухолевых клеток;
- 2⁺ при окрашивании ядер 1–10 % опухолевых клеток и/или слабом окрашивании цитоплазмы;
- 3⁺ при окрашивании ядер 10–50 % клеток и/или среднем окрашивании цитоплазмы;
- 4⁺ при окрашивании ядер более 50 % опухолевых клеток и/или сильном окрашивании цитоплазмы.

При оценке экспрессии 3⁺ или выше опухоль рассматривали как положительную по экспрессии HIF-1 α ;

4. Экспрессию PTEN в ядрах опухолевых клеток определяли при сравнении с экспрессией белка в эндотелии сосудов, который служил внутренним положительным контролем. Экспрессию PTEN в опухолевых клетках оценивали как:

- 0 при отсутствии окрашивания;
- 1⁺ при интенсивности окрашивания опухолевых клеток ниже эндотелия сосудов;
- 2⁺ при интенсивности окрашивания эквивалентной эндотелию;
- 3⁺ при более высокой интенсивности окрашивания.

При оценке экспрессии как 0 или 1+ опухоль оценивали как с потерей PTEN;

5. Опухоль считали положительной по экспрессии VEGF и VEGFR2, если окрашивалось более 25 % опухолевых клеток с любой интенсивностью окрашивания [8; 9; 12].

Для статистической обработки данных использовали пакет программ STATISTICA® 6.0 [О.Ю. Реброва, 2003]. Достоверность различий оценивали с помощью критерия χ^2 , в случае малых выборок рас-

считывался точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Кривые выживаемости были построены по методу Каплан–Майера, для сравнения между группами использовался критерий log rank.

Результаты и обсуждение

Клинические характеристики больных обобщены в табл. 2.

Для всех пациентов в рамках исследования изучали наличие специфических белков-маркеров: EGFR, HIF-1 α , PTEN, pAkt, VEGFR2, VEGF и их связь с непосредственными и отдаленными результатами лечения больных распространенным НМРЛ. Результаты иммуногистохимического исследования по всем маркерам представлены в табл. 3.

Таблица 2

Больные распространенным НМРЛ (38), получавшие лечение ингибиторами EGFR

Критерий	п больных (%)
Препарат	
Гефитиниб	33 (86,8)
Эрлотиниб	5 (13,2)
Пол	
Мужчины	23 (60,5)
Женщины	15 (39,5)
Курение	
Курильщики	8 (21)
Некурящие	27 (71)
Бывшие курильщики	3 (8)
Гистологический вариант опухоли	
Аденокарцинома	32 (84,2)
Плоскоклеточный рак	6 (15,8)

Таблица 3

Распределение больных в зависимости от исследуемых маркеров

Белок	Число больных, п (%)
EGFR	31 (81,6)
pAkt	26 (68,4)
HIF-1 α	23 (60,5)
VEGFR2	28 (73,7)
PTEN	25 (65,8)
VEGF	30 (79)

Опухоль считалась положительной по экспрессии EGFR у 31 больного (81,6 %) и отрицательной – у 7 (18,4 %) больных (рис. 1; см. вклейку). Заметной зависимости непосредственной эффективности лечения от экспрессии рецептора не обнаружено. Частота объективного эффекта у больных с экспрессией белка EGFR составила 28,6 % (4 больных), без экспрессии – 12,9 % (2 больных), однако эти различия были далеки ($p=0,3$) от уровня статистической значимости (рис. 2). Медиана времени до прогрессирования процесса у больных с наличием или отсутствием рецептора EGF практически не отличалась и составила 2,8 и 3 мес. соответственно. Данные различия (рис. 3) статистически не значимы (log-rank test, $p=0,9$). Медиана ОБ у больных с экспрессией EGFR составила 7 мес., в то время как медиана выживаемости больных без экспрессии белка не достигнута. Таким образом, присутствие рецептора EGF в опухоли легкого не оказывало статистически значимого влияния на эффективность лечения и время до прогрессирования. Опухоль считалась положительной по pAkt у 26 больных (68,4 %) и отрицательной – у 12 (31,6 %) больных (рис. 4). У больных с отсутствием pAkt в опухоли частота ремиссий составила 8,3% (1 больной) по сравнению с 19,2 % (5 больных) в группе с наличием pAkt, контроль роста опухоли – 33,3 % (4 больных) по сравнению с 50 % (13 больных) соответственно. Однако различия оказались статистически не значимы ($p=0,4$) (рис. 5). Медиана времени до прогрессирования заболевания у больных с отрицательной по pAkt опухолью была 2 мес., с положительной – 3 мес.

(log-rank test, $p = 0,2$). Медиана ОБ в группе больных с наличием pAkt составила 14,7 мес. по сравнению с 2,9 мес. в группе с отсутствием белка. Различия также статистически не значимы (log-rank test, $p = 0,4$) (рис. 6). С помощью иммуногистохимического окрашивания был проведен анализ на фактор, вызванный гипоксией (HIF-1 α), который присутствовал у 23 больных (60,5 %) и отсутствовал у 15 (39,5 %) пациентов (рис. 7, А, Б). При анализе непосредственной эффективности лечения оказалось, что у больных, чья опухоль была отрицательной по экспрессии HIF-1 α , частота объективного ответа составила 26,6 % (4 пациента), контроль роста опухоли – 60 % (9 пациентов). У больных с положительной по экспрессии HIF-1 α опухолью показатели эффективности лечения и контроля заболевания были хуже и составили 8,7 % (2 пациента) и 39 % (9 пациентов) соответственно. Однако различия не достигли ($p=0,2$ и $p=0,3$ соответственно) статистической значимости (рис. 8). Фактор, индуцируемый гипоксией, практически не оказывал влияния на отдаленные результаты лечения ингибиторами EGFR. Медиана времени до прогрессирования у больных с положительной по HIF-1 α опухолью была 2,7 мес., с отрицательной – 3 мес. (log-rank test, $p=0,4$). Медиана ОБ оказалась короче в группе больных с наличием экспрессии HIF-1 α – 7,6 мес., чем в группе с отсутствием экспрессии белка – 14,5 мес. Различия также (log-rank test, $p=0,6$) статистически не значимы (рис. 9). Опухолевый супрессор PTEN был найден у 25 больных (65,8 %), потеря PTEN выявлена у 13 (34,2 %) больных (рис. 10, А, Б).

Эффективность лечения у больных с опухолью, отрицательной по PTEN, была 30,8 % (4 больных), тогда как при наличии экспрессии PTEN она составила всего 8 % (2 больных). Однако различия не были статистически значимы ($p=0,1$). Заметных различий во времени до прогрессирования и выживаемости между больными с наличием или отсутствием экспрессии PTEN в опухоли также обнаружить не удалось. Медиана времени до прогрессирования составила 2,7 и 3 мес. соответственно (log-rank test, $p=0,4$), медиана общей выживаемости – 11,7 и 5,5 мес. (log-rank test, $p=1$) соответственно (рис. 11). VEGFR-2 определялся у 28 больных (73,7 %) и отсутствовал у 10 больных (26,3 %). Рецептор не влиял ни на один из параметров эффективности терапии, включая непосредственный эффект ($p=0,5$ для критерия Фишера), время до прогрессирования (log-rank test, $p=0,5$) и выживаемость (log-rank test, $p=0,2$). Подобным же образом фактор роста эндотелия (VEGF) не влиял на частоту общего ответа ($p=0,4$ для критерия Фишера) и не коррелировал со временем до прогрессирования (log-rank test, $p=0,4$) и выживаемостью (log-rank test, $p=0,1$). С помощью ИГХ-исследования нами проведен анализ специфических белков в опухоли EGFR, HIF-1 α , PTEN, pAkt, VEGFR-2, VEGF и их связь с эффективностью лечения эрлотинибом и gefитинибом. В нашем исследовании эффективность лечения ($p=0,5$) и время до прогрессирования ($p=0,9$) не зависели от экспрессии EGFR в опухоли легкого. Ретроспективный анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с ингибиторами EGFR (ISEL, BR.21) также не выявил явной зависимости между наличием рецептора в опухоли легкого и эффективностью лечения. Хотя в исследовании BR.21 присутствие EGFR в опухоли и не влияло на показатели выживаемости ($p=0,25$), непосредственный лечебный эффект эрлотиниба у таких больных ($p=0,03$) был достоверно лучше [11]. Фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1 α), как правило, связан с плохим прогнозом заболевания и худшими показателями выживаемости, особенно в сочетании с отсутствием рецептора EGF в опухоли [7]. В нашей работе HIF-1 α присутствовал в опухоли более чем у половины больных (60,5 %) и ухудшал показатели непосредственной эффективности лечения. Однако он мало влиял на отдаленные результаты терапии ингибиторами EGFR. Медиана времени до прогрессирования у больных с положительной и отрицательной по экспрессии HIF-1 α опухолью была практически одинаковой ($p=0,4$), медиана общей выживаемости оказалась несколько короче в группе больных с экспрессией HIF-1 α , но различия не достигли статистической значимости ($p=0,4$).

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2008. – Т. 19, №2 (прил. 1).
2. Cappuzzo F., Hirsch F.R., Rossi E. et al. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer // J. Nat. Cancer Inst. – 2005 – 97. – P. 643–55.
3. Giaccone G. HER1/EGFR-targeted agents: Predicting the future for patients with unpredictable outcomes to therapy // Ann. Oncol. – 2005. – 16. – P. 538–48.
4. Hirsch F.R., Varella-Garcia M., Bunn P.A. et al. Molecular Predictors of Outcome With Gefitinib in a Phase III Placebo-Controlled Study in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer // J. Clin. Oncol. – 2006 – 24. – P. 5034–42.
5. Lim W.T., Zhang W.H., Miller C.R. et al. PTEN and phosphorylated AKT expression and prognosis in early- and late-stage non-small cell lung cancer // Oncol. Rep. – 2007 – 17(4). – P. 853–7.
6. Novello S., Le Chevalier T. Chemotherapy for NCSLC. Part 1: early stage disease // Oncology. – 2003. – 17. – P. 357–64.
7. Park S., Ha S.Y., Cho H.Y. et al. Prognostic implications of hypoxia-inducible factor-1 α in epidermal growth factor receptor-negative non-small cell lung cancer // Lung Cancer. – 2010 – 72(1). – P. 100–7.
8. Perren A., Weng L.P., Boag A.H. et al. Immunohistochemical evidence of loss of PTEN expression in primary ductal adenocarcinomas of the breast // Am. J. Pathol. – 1999 – 155. – P. 1253–60.
9. Rusch V., Klimstra D., Venkatraman E. et al. Overexpression of the epidermal growth factor receptor and its ligand transforming growth factor is frequent in resectable non-small cell lung cancer but does not predict tumor progression // Clin. Cancer Res. – 1997 – 3. – P. 515–22.
10. Socinski M.A. The role of chemotherapy in the treatment of unresectable stage III and IV non-small cell lung cancer // Respir. Care Clin. N. Am. – 2003 – 9. – P. 207–36.
11. Tsao M.S. et al. Erlotinib in lung cancer-molecular and clinical predictors of outcome//N. Engl. J. Med. – 2005. – 353. – P. 133–44.
12. Zhong H., De Marzo A.M., Laughner E. et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1 α in common human cancer and their metastases // Cancer Res. – 1999 – 59. – P. 5830–5.

При анализе прогностических данных существенную роль играет оценка состояния в опухоли легкого маркеров PTEN и pAkt как важных участников PI3K/Akt-проводящего пути, регулирующего сигнальную трансдукцию от рецептора EGF. Как известно, опухоли с потерей функции PTEN и большим количеством pAkt (не менее 2⁺) имеют более агрессивное течение, демонстрируя устойчивость к ингибиторам EGFR [5]. В нашей работе потеря PTEN была выявлена в 34,2 % случаев, что меньше ожидаемого, учитывая распространенность заболевания у пациентов. Эффективность лечения, напротив, у больных с опухолью отрицательной по экспрессии PTEN, была лучше. Нам также не удалось обнаружить заметных различий во времени до прогрессирования и выживаемости между больными с наличием или отсутствием экспрессии PTEN в опухоли. Подобная картина наблюдалась и в отношении pAkt. Больные с большим количеством этого белка имели лучше показатели эффективности лечения, чем больные, чья опухоль не продуцировала pAkt. Некоторое несоответствие наших результатов с литературными данными может объясняться небольшим числом больных в выборке и при достаточном наборе позволит сделать статистически обоснованные выводы. EGFR и VEGF имеют общие сигнальные пути. Рецептор EGF стимулирует продукцию VEGF в опухолевых клетках, и связанные с опухолью клетки эндотелия активизируют EGFR. В своей работе мы оценили наличие VEGFR-2 и VEGF у 38 больных и их связь с непосредственными и отдаленными результатами лечения ингибиторами тирозинкиназ. Данные маркеры не влияли ни на один из параметров эффективности терапии, включая непосредственный эффект, время до прогрессирования и выживаемость. Несмотря на отсутствие корреляции между биологическими маркерами ангиогенеза и результатами терапии, определение VEGF-A и/или VEGFR2 может играть большую роль при назначении моноклональных антител или ингибиторов тирозинкиназ, блокирующих образование сосудов.

Заключение

Таким образом, надежных критериев, помогающих предсказать эффективность ингибиторов тирозинкиназ, среди изученных маркеров не обнаружено. Дальнейшие молекулярно ориентированные исследования помогут максимально индивидуализировать лечебный процесс у конкретного больного и достичь высоких результатов противопухолевой терапии при распространенном НМРЛ.