

О.А. Суховерша

Дніпропетровська державна  
медична академія МОЗ  
УкраїниДніпропетровський обласний  
онкоторакальний центр,  
Дніпропетровськ, Україна**Ключові слова:**недрібноклітинний рак  
легені, комплексне лікування,  
індукційна хіміотерапія,  
Навельбін.**КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ  
ХВОРИХ НА ХІМІОРЕЗИСТЕННИЙ  
НЕДРІБНОКЛІТИННИЙ РАК  
ЛЕГЕНІ З УРАХУВАННЯМ  
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ  
ОСОБЛИВОСТЕЙ ПУХЛИНИ**

**Резюме.** Проаналізовані результати лікування 60 хворих з IIIA стадією недрібноклітинного раку легені (НДРЛ) залежно від молекулярно-генетичних особливостей пухлин. Визначено, що висока експресія *Her2/neu* у поєднанні з мутацією *p53* може слугувати маркером хіміорезистентності НДРЛ. Теоретично обґрунтовано та клінічно випробувано схему цитокінохіміотерапії із застосуванням Навельбіну при хіміорезистентному НДРЛ, яка забезпечує індивідуалізацію підходів до лікувальної тактики з урахуванням агресивності пухлини та молекулярно-генетичних факторів прогнозу.

**ВСТУП**

Рак легені є основною причиною смерті від злоякісних новоутворень. Ріст захворюваності відзначають в усьому світі і він зумовлений насамперед подальшим поширенням паління. У переважній більшості пацієнтів (60–70%) діагностують III–IV стадії захворювання, коли виконання радикального хірургічного втручання неможливо, а сучасна хіміо- та променева терапія мають лише паліативне значення. Основною причиною незадовільних результатів комплексного лікування є рання генералізація процесу, а також первинна хіміорезистентність пухлин. Ці факти вказують на системний характер процесу вже на ранніх стадіях захворювання і роблять актуальним пошук нових знань щодо біології пухлинного росту, механізмів хіміорезистентності, терапевтичної стратегії, чинників прогнозу перебігу патологічного процесу [1, 9, 20, 26].

Прогностичні фактори використовують в онкології не тільки для індивідуального прогнозу перебігу захворювання, а й для порівняння і стратифікації окремих груп пацієнтів, розробки адекватної лікувальної тактики, оцінки потенційної ролі окремих факторів у канцерогенезі, а також як і мішені терапевтичного впливу.

На сучасному етапі прогнозування перебігу недрібноклітинного раку легенів (НДРЛ) базується насамперед на розповсюдженості пухлини. На прогноз захворювання також впливають наступні фактори: стать, вік, супутня патологія, спадкова схильність, стан загального та місцевого імунітету, локалізація пухлини, її розмір, гістогенетична приналежність, гістологічний різновид, глибина інвазії, ступінь диференціювання, стан васкуляризації, оксигенації, чутливість до протипухлинних препаратів. Такий прогноз не дозволяє оцінити біологічні особливості пухлини у конкретного хворого, наявність

і механізм хіміорезистентності, індивідуалізувати моніторинг та лікувальну тактику. На жаль, жоден з існуючих прогностичних факторів не може бути основою для достовірного індивідуального прогнозу при НДРЛ [4, 7, 29].

Очевидно, що для досягнення суттєвих зрушень у лікуванні НДРЛ необхідні принципово інші підходи. Протягом багатьох років основою комплексної терапії місцево-поширеного НДРЛ є поєднання радикального хірургічного втручання з хіміо- та хіміопроменевою терапією на основі препаратів платини. В останні роки за рахунок впровадження хіміопрепаратів нового покоління (доцетаксел, паклітаксел, вінорелбін, гемцитабін, інгібітори топоізомерази) відзначають певне поліпшення результатів лікування. Однак, дані практично всіх рандомізованих досліджень демонструють лише незначне підвищення середніх показників виживаності (з 8 до 9 міс) та рівня 1-річної виживаності (з 33 до 39%) [5, 11, 14–16, 22–24]. Спроби впровадження безплатинових або триплетних схем хіміотерапії також не дали відчутних позитивних результатів [8, 11, 17].

Наразі зусилля онкологів зосереджені як на розробці нових, патогенетично обґрунтованих лікарських засобів, так і на впровадженні сучасних методів контролю за ефективністю терапії, основа якої — сучасні погляди на молекулярні та біологічні аспекти канцерогенезу. Створено і проходять вивчення у відношенні НДРЛ цілий ряд препаратів молекулярної дії (інгібітори рецепторів факторів росту, тірозинкіназ, ангіогенезу і т. д.) [8, 15, 19]. Сьогодні перспективним напрямком є впровадження препаратів молекулярної дії для терапії пухлин різних стадій у поєднанні з хірургічним, хіміо- та променевим лікуванням, у комплексі з підтримувальною терапією, а також як профілактики рецидивів і метастазів.

Однією з важливих складових підвищення ефективності хіміотерапії є вивчення методів хіміорезистентності пухлин та розробка механізмів її подолання. Зокрема, перспективним вважають дослідження основи окремих показників молекулярно-генетичного статусу пухлин, у тому числі НДРЛ, як маркерів хіміорезистентності.

На сьогодні відомо, що у основі хіміорезистентності пухлинних клітин лежить ряд механізмів, які забезпечують зниження накопичення хіміопрепарату у клітині; його інактивацію або відсутність активації; зміну молекулярних мішеней дії препарату та/або посилення репарації їх ушкоджень; відміну апоптозу та/або блоку клітинного циклу, що розвиваються у відповідь на дію цитостатика. Молекулярною основою цих механізмів є зміна експресії багатьох генів, у тому числі гіперекспресія онкогенів та інактивація генів-супресорів пухлинного росту. Для хіміорезистентного НДРЛ характерною є інгібіція генів-супресорів *p53*, *INK4A(p16)*, *VHL*, *RASSF1A*, *RAR-b2*, *TIMP3*, *PTEN*, *H-cadherin* і *BRCA2* і одночасно гіперекспресія *HER2/NEU*, *BCL2*, *K-RAS*, *cyclin-D1*, *DNMT1*, *HIF1*, *VEGF*, *MMP2*, *MMP9*, *Glut1*, *IGF1R*, *Raf1* і *cdc25c*. Характерною також є анеуплоїдність ДНК, що корелює з високим проліферативним індексом (Ki-67). Згідно з точкою зору більшості дослідників основними механізмами хіміорезистентності НДРЛ можна вважати гіперекспресію онкогенів *HER2/NEU*, *BCL2*, *K-RAS*, мутацію *p53* та анеуплоїдність ДНК. При активації *HER2*- та *K-RAS*-сигнальних шляхів відбувається індукція цикліну D1 (PCD) і ланцюгова активація Ras-MAP-кіназного сигнального шляху, через який проходить передача сигналів до ядра клітини [12–13, 25, 30].

Найкраще вивченою на сьогодні є роль *Her2/neu*, який являє собою трансмембранний глікопротеїн (185 kD), що за структурою на 80% гомологічний EGFR. *Her2/neu* не має натуральних лігандів і є переважно гетеродимерним партнером для лігандних комплексів інших членів надродини епідермального фактора росту (EGF, TGF- $\alpha$  та інші). Початково *Her2/neu*-рецептори знаходяться у неактивному стані у вигляді трансмембранних мономерів. Після зв'язування позаклітинного домену рецептора з лігандом відбувається його моно- або гетеродимеризація й активація тирозинкіназою домену, що у свою чергу активує реакції фосфорилування протеїнів, які беруть участь у передачі мітогенних сигналів [2–3, 18, 25, 28]. Свідченням суттєвої ролі *Her2/neu* при НДРЛ є факт достовірних відмінностей ( $p < 0,005$ ) між рівнем *Her2/neu* у пухлинній тканині (15–19%) і при непухлинних захворюваннях (0–2%) [28]. Прогресивне зростання експресії рецепторів EGF (EGFR) за мірою посилення диспластичних змін у бронхіальному епітелії підтверджує їх важливу роль у розвитку НДРЛ і робить привабливою мішенню для терапевтичного впливу. Кооперативний ефект *HER2/neu* і EGFR у відношенні зростання експресії Ki-67, *mcm2* і *p53* дозволяє зро-

бити припущення відносно центральної ролі цього сигнального шляху у контролюванні проліферативних змін і інших внутрішньоклітинних процесів у механізмах розвитку НДРЛ.

Відомо, що *Her2/neu* бере участь у регуляції диференціації та проліферації епітелію, відіграє важливу роль у рухомості клітин, інвазії, адгезії, ангіогенезі. Активований *Her2/neu* забезпечує паракринну стимуляцію росту пухлини з втягненням строми в експресію власних рецепторів з подальшою дотичною індукцією пухлинного росту (так званий подвійний механізм пухлинної прогресії) [25]. Гіперекспресія *Her2/neu* у пухлині супроводжується різким зниженням апоптозу, посиленням проліферації клітин, зменшенням кількості рецепторів естрогенів у пухлині. Саме пригнічення апоптозу може бути одним з механізмів хіміорезистентності для *Her2/neu*-позитивних пухлин. Так, при вивченні ефективності хіміотерапії раку молочної залози було відзначено, що через добу після введення хіміопрепарату індекс апоптозу в *Her2/neu*(–)-пухлинах практично у 8 разів перевищував аналогічний показник *Her2/neu*(+)-новотворів [8].

Гіперекспресія *Her2/neu* корелює з генералізацією хвороби, високим метастатичним потенціалом та низькою виживаністю [18, 19, 28]. Це твердження справедливе як для локальних, так і поширених форм захворювання. Нещодавно проведений метааналіз з включенням 4500 хворих на НДРЛ показав, що хворі з відсутністю експресії *Her2/neu* мали достовірно кращі показники виживаності [8, 18]. Гіперекспресія *Her2/neu* також асоціюється з короткою тривалістю безрецидивного періоду і є незалежним, негативним прогностичним фактором для радикально оперованих хворих НДРЛ. Загально визнаним є припущення, що гіперекспресія *Her2/neu* — маркер хіміорезистентності [18–19].

Базуючись на отриманих даних, у останні роки розробляють принципово нові підходи до лікування хіміорезистентного НДРЛ. Основа багатьох — поєднання можливостей нових хіміотерапевтичних препаратів з препаратами молекулярної дії. У літературі наведено численні дані про успішне застосування хіміопрепаратів нового покоління (Навельбін, доцетаксел, гемцитабін) для лікування хіміорезистентного і рецидивного НДРЛ [5, 14–17, 21]. Як препарати молекулярної дії для лікування аналогічних форм раку легені насамперед розглядають: моноклональні антитіла до *Her2/neu* і EGFR (Trastuzumab, Pertuzumab, Cetuximab), низькомолекулярні інгібітори тирозинкіназних рецепторів (Gefitinib, Lapatinib, CI-1033, ZD 6474), антисенс-олігонукліди (SV-22). Так, з метою подолання хіміорезистентності НДРЛ, пов'язаної з гіперекспресією *Her2/neu*, розроблено методику «хіміогенетичної та хіміорадіогенетичної терапії» [12]. Основа методу — цитотоксичний вплив на пухлинні клітини, завдяки подоланню їх хіміорезистентності інгібіцією PCD, що викликали антимиотичним пре-

паратом вінорелбіном (Навельбіном), після попереднього впливу на онкогени *K-RAS* та *HER2/NEU* антисенс-олігонуклідом SV-22. Це дало змогу вінорелбіну більшою мірою індукувати розвиток незворотної D2-стадії апоптозу з подальшим безумовним цитодеструктивним ефектом через полімеризацію цитоскелетних мікротрубочок.

Також ефективним виявилось поєднання Навельбіну з рекомбінантними моноклональними антитілами до Her2/neu, що при зв'язуванні з комплексними рецепторами викликали пригнічення передачі сигналу по трансдукційному каскаду, та проникнення всередину клітини комплексу рецептор-моноклональні антитіла [13]. Останній є основною причиною подальшого порушення передачі мітогенних сигналів — транскрипційна інгібіція призводить до зниження експресії гену цикліну D1 та інактивації Ras/MAP-кіназного сигнального шляху. У результаті проведеного лікування також відзначено зменшення змін у експресії згадуваних вище генів-супресорів, онкогенів, регуляторів клітинного циклу та апоптозу. Реєстрували також зниження експресії та концентрації ангіогенних факторів, а відтак — інгібіцію неоангіогенезу у пухлині і завдяки синергічному антиангіогенному і протипухлинному ефектам підвищувався ефект хіміотерапії.

Мета роботи — дослідження значимості окремих онкомаркерів у хіміорезистентності НДРЛ і розробка підходів до комплексного лікування цієї групи хворих.

## ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження увійшло 60 хворих з IIIA стадією НДРЛ (T2-3N1-2M0), які отримували комплексне лікування в період з 1995 по 2005 р.

На першому етапі 48 хворих були поділені на 2 групи. Основну групу становили 24 пацієнта, які одержали індукційну хіміотерапію: 14 — з плоскоклітинним раком, 5 — з аденокарциномою і 5 — з низькодиференційованим раком. Комплексне лікування хворих включало індукційну хіміотерапію за схемою EP (цисплатин 70 мг/м<sup>2</sup> у 1-й день, етопозид 120 мг/м<sup>2</sup> у 1-й, 2-й, 3-й дні в/в 2–3 курси з 3-тижневим інтервалом), оперативне втручання та курс ад'ювантної хіміотерапії. Операції з систематичною медіастінальною лімфодисекцією виконували через 3 тиж після останнього курсу індукційної хіміотерапії. До контрольної групи увійшли також 24 хворих (10 — з плоскоклітинним раком, 11 — з аденокарциномою і 3 — з низькодиференційованим раком) без методів індукційного впливу.

На основі аналізу отриманих результатів, вивчення молекулярно-генетичних особливостей НДРЛ та механізмів його хіміорезистентності нами запропонована оригінальна схема цитокінохіміотерапії: курси поліхіміотерапії (Навельбін + карбоплатин) з міжкурсним введенням інтерферону альфа-2b і низькомолекулярного гепарину.

Навельбін як основний хіміопрепарат був обраний завдяки особливостям його впливу на процеси проліферації та апоптозу клітин: відновлює регуляцію проапоптичних механізмів, пов'язаних з p21<sup>WAF1/CIP1</sup>, p27<sup>KIP1</sup>, індукторами апоптозу з родини Bcl-2 (Bid і Bak); сприяє зниженню експресії Her2/neu через вплив на scFv, інактивації Raf-1 і cdc25c шляхом фосфорилування, а також — інгібіції PCD, при цьому порушуються Her2-Ras-залежні сигнальні шляхи, відповідальні за хіміорезистентність пухлин; інактивує шляхом фосфорилування онкобілок Bcl-2B, що блокує мітохондріальний шлях індукції апоптозу; порушує мітоз, блокуючи клітинний цикл у G2/M через інгібіцію полімеризації мікротрубочок цитоскелету, що призводить до зниження проліферативного індексу ендотеліальних та пухлинних клітин та їх метаболічної активності; викликає тромбцитопенію, а відтак — зниження концентрації та експресії таких ангіогенних факторів, як PDGF, PDEGF, HGF, EGF, SIP, bFGF, TGF1 і VEGF, що продукуються альфа-гранулами тромбцитів; знижує рухомість, нормалізує адгезивні властивості пухлинних клітин.

Цитокіноterapia інтерфероном альфа-2b була запропонована на основі наступних теоретичних та клінічних даних: інтерферон регулює експресію генів-супресорів і діє як негативний регулятор проліферації клітин; посилює апоптоз, модулюючи експресію ряду генів, серед яких є і проапоптичні (p53); обмежує генетичну нестабільність пухлинних клітин, попереджує формування хіміорезистентності та метастазування; є антагоністом позитивних факторів росту, що ініціюють клітинну проліферацію, зменшує мітогенний вплив цитокінів, гормонів.

Застосування низькомолекулярного гепарину (Клексану) ґрунтується не тільки на поліпшенні під його впливом мікроциркуляції у зоні пухлини, але й на можливості безпосередньої протипухлинної активності: блокує експресію деяких онкогенів, інгібує ангіогенез; є сильним інгібітором казеїн-кінази II, яка інгібує активність p53 і/або виступає у ролі онкогену; викликає апоптоз в експериментальних пухлинах; стимулює активність лімфоцитів та цитотоксичну протипухлинну відповідь; змінює фенотип резистентності до дії хіміотерапевтичних препаратів у різних лініях лейкемічних клітин.

Для лікування хіміорезистентних форм НДРЛ нами пропонується наступна **схема цитокінохіміотерапії**: Навельбін 30 мг/м<sup>2</sup> у 1-й та 8-й день, Карбоплатин 225 мг/м<sup>2</sup> — у 1-й день; 4–6 курсів з 3-тижневим інтервалом. Міжкурсове лікування: цитокіноterapia — інтерферон альфа-2b (Лаферон) по 3 млн Од в/м щоденно № 10; гепаринотерапія — еноксапарин натрію (Клексан) 20 мг підшкірно 1 раз на добу № 7.

Для оцінки ефективності даного підходу була сформована 3-тя група з 12 пацієнтів з хіміорезистентними (за наявності гіперекспресії Her2/neu(2+/3+)) формами НДРЛ (6 — з плоскоклітинним раком, 6 — з аденокарциномою), яким проводили комплексне ліку-

## ОРИГИНАЛЬНІ ІССЛЕДОВАНИЯ

вання з індукційною та ад'ювантною цитокінохіміотерапією за вищезазначеною схемою.

Як прогностичний фактор оцінювали клінічні (стадія за TNM, гістологічна форма, вік хворого, стать), патоморфологічні та імуногістохімічні показники. Групи були зіставні за віком (54–58 років) та статтю, ставленням до куріння. Хворі проходили повне клініко-лабораторне, рентгенологічне (включно з КТ та МР томографією), ендоскопічне та сонографічне обстеження до лікування та через 2 тиж після завершення індукційної хіміотерапії.

Патоморфологічні дослідження біопсійного матеріалу, операційних препаратів проводили стандартними гістологічними та імуногістохімічними методами. На депарафінованих зрізах операційних препаратів пухлин імуногістохімічними методами досліджували експресію PCNA (як маркера клітинної проліферації), p53(wT), bcl-2, Her2/neu. На препаратах, забарвлених гематоксилін-еозином, вивчали особливості патоморфології та лікарського патоморфозу пухлин з використанням методу Накаяма — Лавникової, визначали частку пухлинної паренхіми без морфологічних ознак пошкодження. Отримані результати аналізували статистичними методами.

Усі хворі отримували ад'ювантну хіміотерапію або хіміопроменеву терапію. Схему ад'ювантного лікування визначали індивідуально, з урахуванням лікарського патоморфозу пухлини та «ступеня агресивності пухлини» — інтегрального показника, що включає окремі параметри молекулярно-генетичних характеристик новотворів і був упродовжений нами на основі клінічних досліджень [5–6, 27]. При цьому значимими негативними прогностичними факторами були визначені 8 показників, кожен з яких був оцінений у 1 бал: гістологічна форма (аденокарцинома або низькодиференційований рак), низький ступінь диференціювання пухлини, метастатичне ураження межистінних лімфовузлів, висока проліферативна активність (PCNA > 25%), низький ступінь (0–1) хіміотерапевтичного пошкодження пухлини, наявність мутації p53, гіперекспресія Her2/neu та відсутність експресії Bcl-2. Було визначено 3 ступеня агресивності пухлини: 1 (низький) — 0–2 бали; 2 (помірний) — 3–5 балів, 3 (високий) — 6–8 балів.

### РЕЗУЛЬТАТИ І ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз результатів першого етапу дослідження показав, що гіперекспресію Her2/neu(2+/3+ по Негсер-тесту) відзначали у цілому у 27,1% випадку НДРЛ (у 13 з 48 пацієнтів). У контрольній групі показники гіперекспресії були вищі порівняно з основною (33,3 проти 20,8%) і характерними насамперед для плоскоклітинного раку і низькодиференційованого раку (табл. 1). У випадках аденокарциноми різниці у показниках експресії між контрольною й основною групами майже немає, що ймовірно відбиває низьку чутливість аденокарциноми до хіміотерапії і частково — недостатню вибірку. Враховуючи хіміорезистентність пухлин з гіперекспресією Her2/neu,

можливо припустити, що в основну групу увійшли насамперед хворі з низькою експресією цього білка і тому — більш ефективною індукційною хіміотерапією, що допомогла «знижити стадію» і зробила можливим оперативне втручання.

Таблиця 1

Гіперекспресія Her2/neu(2+/3+) при НДРЛ (% пацієнтів)

Гістологічна форма НДРЛ	Контрольна група	Основна група	Разом
Плоскоклітинний рак	40,0	21,4	29,1
Аденокарцинома	27,7	20,0	25,0
Низькодиференційований рак	33,3	20,0	25,0
У цілому	33,3	20,8	27,1

Враховуючи існуючу точку зору щодо недосконалості Негсер-тесту, видався доцільним аналіз пухлинних клітин з гіперекспресією (ВПКГ) Her2/neu у кожному з випадків. Результати дослідження випадків плоскоклітинного раку показали, що ВПКГ у контрольній групі становив 24,7, а в основній — лише 10,7%. Порівнюючи показники ВПКГ з даними Негсер-тесту, ми вважаємо, що вони більш точно відображають характеристику пухлини, особливо у випадку індукційного лікування.

Слід відзначити, що наявність гіперекспресії Her2/neu поєднується з більшою розповсюдженістю захворювання. Так, відсоток пухлин T3N2 у цій групі становить 50%, а у групі Her2/neu-негативних новотворів — лише 37,1%. Для пухлин з наявністю гіперекспресії Her2/neu є характерним низький ступінь диференціювання — у 81,8%, у той час як за відсутності експресії цього білка — лише у 30,0% випадків.

Показник проліферативної активності (PCNA) пухлин з гіперекспресією Her2/neu не знижувався під впливом індукційної хіміотерапії (31,0 і 36,0% відповідно). Для Her2/neu-негативних новотворів цей показник знижувався з 33,9 до 24,5%, причому таке зниження зумовлене насамперед реакцією на індукційну хіміотерапію плоскоклітинного раку (зниження від 29,0 до 19,0%). У той же час показник проліферативної активності аденокарциноми не знижувався під впливом індукційної хіміотерапії, що дотично свідчить на користь їх відносної хіміорезистентності.

У цілому ступінь хіміотерапевтичного пошкодження пухлин в основній групі був невисоким (переважно 1–2 за Лавниковою). Більший ступінь пошкодження був властивий плоскоклітинному і низькодиференційованому раку. З метою об'єктивізації лікувального ефекту нами проведено вивчення відсотка життєздатної паренхіми у новотворі (табл. 2). Для НДРЛ відсоток життєздатної паренхіми у новотворі коливається у досить широких межах. У випадку пухлин з гіперекспресією Her2/neu цей показник дещо вищий (43,2%), ніж у Her2/neu-негативних новотворах (35,8%). Даний показник знижується під впливом індукційної хіміотерапії (50,5% в контрольній групі проти 29,4% — в основній). Однак, така редукція властива лише пухлинам

Медіана виживання хворих на НДРЛ (міс)

Гістологічна форма НДРЛ	Her2/neu (2+/3+)	Група		Разом
		Контрольна	Основна	
Плоскоклітинний рак	+	9,5	36,5	23,0
	-	22,0	44,8	35,0
НДРЛ	+	9,3	28,2	22,0
	-	21,8	39,4	37,1

Таблиця 2

Відсоток життєздатної паренхіми в НДРЛ залежно від експресії Her2/neu

Гістологічна форма НДРЛ	Her2/neu (2+/3+)	Група		Разом
		Контрольна	Основна	
Плоскоклітинний рак	+	28,7 + 6,8	30,3 + 18,8	29,4 + 11,9
	-	65,8 + 17,2	27,5 + 19,7	41,1 + 26,3
Аденокарцинома	+	18,0 + 6,5	8,0 + 4,5	13,0 + 5,4
	-	53,8 + 22,3	37,0 + 29,1	48,2 + 24,8
Низькодиференційований рак	+	64,0 + 22,4	74,0 + 32,5	69,0 + 28,7
	-	44,5 + 13,5	23,5 + 10,2	30,5 + 15,1
У цілому НДРЛ	+	41,3	38,0	43,2
	-	54,0	27,6	35,8
Разом		50,5	29,4	

Мутації *p53* мають негативне прогностичне значення. У хворих на НДРЛ мутація *p53* (експресія у > 10% клітин) була виявлена в 66,6% (32 з 48 випадків). Паралельний аналіз експресії Her2/neu і *p53* показав, що у випадку гіперекспресії Her2/neu мутації *p53* відзначають набагато частіше, ніж за її відсутності (84,6 проти 60,0%). Експресія Vcl-2 виявлена в цілому у 25% (12 з 48 випадків); при гіперекспресії Her2/neu відсоток випадків з позитивним статусом Vcl-2 був нижчий, ніж за її відсутності — 15,4 проти 28,5%.

Аналіз результатів лікування хворих основної і контрольної залежно від показників експресії Her2/neu показав, що в цілому дещо кращі показники операбельності були у пацієнтів з відсутністю гіперекспресії (80,0 проти 76,9%). Найбільшу різницю відзначали у контрольній групі (75,0 і 62,5% відповідно). При аналізі безрецидивного періоду радикально оперованих хворих виявлено залежність від експресії Her2/neu (табл. 3). Безрецидивний період був тривалішим у випадку відсутності гіперекспресії Her2/neu: у цілому 31,8 проти 18,8 міс. Аналогічну тенденцію відзначали для плоскоклітинного раку.

Таблиця 3

Тривалість безрецидивного періоду радикально оперованих хворих НДРЛ залежно від експресії Her2/neu (міс)

Гістологічна форма НДРЛ	Her2/neu (2+/3+)	Група		Разом
		Контрольна	Основна	
Плоскоклітинний рак	+	9,0	29,0	19,0
	-	15,6	42,8	34,3
У цілому НДРЛ	+	9,0	23,3	18,8
	-	15,7	36,6	31,8

Подібні результати отримані і при аналізі медіани виживання пацієнтів (табл. 4). Кращі показники були у групі пацієнтів з відсутністю гіперекспресії Her2/neu у цілому: 37,1 проти 22,0 міс, для плоскоклітинного раку 35,0 проти 23,0 міс. Окремо слід відзначити також різницю між показниками безрецидивного періоду і медіани виживання у основній та контрольній групах, що є вагомим аргументом на користь доцільності індукційної хіміотерапії при місцево-поширених формах НДРЛ.

Таким чином, підсумовуючи отримані результати, можна зробити висновок відносно значимості і доцільності практичного застосування показника гіперекспресії Her2/neu, не тільки як негативного фактора прогнозу, але і як маркера хіміорезистентності НДРЛ.

Аналіз результатів лікування хворих 3-ї групи (з хіміорезистентним НДРЛ) показав, що запропонована схема цитокінохіміотерапії має помірну токсичність. Усі пацієнти задовільно перенесли повний курс лікування. Токсичні прояви (I–II ст.) відзначено у 8 з 12 хворих (66,7%); основними серед них були гематологічні (анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія), алопеція і диспепсія.

Аналіз безпосередніх результатів лікування пацієнтів цієї групи показав, що ступінь хіміотерапевтичного пошкодження пухлин був вищий ніж у групі з традиційною індукційною хіміотерапією: 1–2 та 2–3 ст. ХТП відзначали у 41,6% випадків порівняно з 33,3%. Невелика кількість спостережень не дозволяє зробити однозначні висновки відносно динаміки онкомаркерів у пухлині та межистінних метастазах хворих. Резектабельність пухлин після курсів цитокіноімуногістохімічних достовірно не відрізнялась від клінічної групи з імуногістохімічними і становила 75%, а рівень післяопераційних ускладнень знижувався (4 — післяопераційна пневмонія та 1 — бронхіальна норія, ліквідована консервативним шляхом). Це ми пов'язуємо насамперед із зменшенням інтенсивності параканкротних запальних змін, ендобронхіту, набряку слизової бронхів, через безпосередній протизапальний вплив хіміопрепаратів, поліпшення мікроциркуляції, у тому числі під впливом низькомолекулярних гепаринів. Аналіз безрецидивного періоду і тривалості життя хворих даної групи наразі проводиться і дані будуть опубліковані пізніше.

## ВИСНОВКИ

1. Гіперекспресію Her2/neu відзначали у цілому у 25,0–27,0% випадків НДРЛ. Пухлини з гіперекспресією Her2/neu у більшості відносяться до місцево-поширених форм з масивним медіастінальним метастазуванням, низькою диференціацією та високим проліферативним потенціалом.

2. Для пацієнтів з гіперекспресією Her2/neu характерними є нижчі показники резектабельності, безрецидивного періоду і медіани виживання, а відтак — гірший прогноз.

3. Наявність підвищеної експресії Her2/neu і *p53* корелює з хіміорезистентністю пухлин і може слугувати її маркером.

4. Присутність гіперекспресії Her2/neu є показанням до індукційної і ад'ювантної цитокінохіміотера-

пії з застосуванням Навельбіну, який здатний впливати на індуковану пов'язаними з Her2/neu молекулярними механізмами хіміорезистентність пухлин.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Барчук АС. Вестн РОНЦ РАМН 2003; **1**: 3–7.
2. Коган ЕА, Угрюмов ДА, Жак Г. Арх. пат. 2000. **62** (3): 16–20.
3. Копнин БП. Биохимия, 2000; **65**: 5–33.
4. Локтионов КК. Вестн РОНЦ РАМН 2003, **1**: 22–4.
5. Орлова РВ. Практ онкология 2000; **3**: 17–20.
6. Суховерша ОА. Онкология 2005; **4** (7): 290–4.
7. Суховерша ОА. В: Матер. XI з'їзду онкологів України (Судак, АР Крим, 29.05–2.06.2006), Київ, 2006: 122.
8. Тюляндин СА. Практ. онкология 2000. **3**: 43–8.
9. Alberg AJ, Samet JS. Chest 2003; **123**: 21S–49.
10. Archer CD, Ellis PA, Dowsett M, Smith IE. Breast Cancer Res Treat 1998; **50**: 237.
11. Bunn PA. Oncology 1999; **13** (S4): 9–15.
12. Giannios J, Michailakis E. Lung Cancer 2003, **41** (Suppl. 2): 288.
13. Giannios J, Michailakis E, Ginopoulos P. Lung Cancer 2005, **49** (Suppl. 2): 369.
14. Hensing Th, Detterbeck F, Socinski MA. Cancer Control J 2000; **7** (1): 1–14.
15. Hidalgo M. J Clin Oncol 2004; **22** (12): 2270–2.
16. Hosch SB, Scheunemann P, Izbicki JR. Eur Resp Rew 2002; **12** (84): 177–86.
17. Eberhardt W. Онкологическое обозрение 2006, **1** (01): 21–3.
18. Kern JA, Slebos RJ, Top B, *et al.* J Clin Invest 1994, **93**: 516–20.
19. Langer CJ, Stephenson P, Thor A, *et al.* J Clin Oncol 2004, **22**: 1180–7.
20. Mountain CF. Chest 1997; **111**: 1710–7.
21. Robinson LA, Wagner HJr, Ruckdeschel JC. Chest 2003; **123** (1): 202S–20.
22. Roth JA, Atkison EN, Fossella F, *et al.* Lung Cancer 1998; **21**: 1–6.
23. Ruckdeschel JC. Semin Oncol 1997; **24**: 429–39.
24. Sause WT, Scott C, Taylor S, *et al.* J Natl Cancer Inst 1995, **87**: 198–205.
25. Sherr CJ. Science, 1996; **274**: 1672–7.

26. Spiro SG (ed). Lung Cancer. Eur Resp Mon 2001; **6** (17): 329 p.
27. Sukhovsha O, Lizogubov V. Eur Respir J 2004, **24**: 590.
28. Tan D. Diagn Mol Pathol 2003; **12** (4): 201–11.
29. Vansteenkiste J, Buccheri G, Carney D, *et al.* Eur Respir Rev 2002; **84** (12): 156–71.
30. Zochbauer-Muller S, Gazdar AF, Minna JD. Annu Rev Physiol 2002; **64**: 681–708.

### COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS SUFFERING CHEMORESISTANT NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMA IN VIEW OF MOLECULAR GENETIC PROPERTIES OF THEIR TUMOR

*O.A. Sukhovsha*

**Summary.** *Treatment results in 60 patients suffering stage IIIA non-small cell lung carcinoma (NSCLC) were analyzed in relation to molecular genetic properties of the tumor. High expression of Her2/neu combined with p53 mutation was found to serve as a marker of chemo-resistance to NSCLC. The scheme of cytokine chemotherapy with the use of Navelbin was both theoretically substantiated and clinically tested in chemo-resistant NSCLC which provides for individualized approaches toward medical tactics in view of both tumor aggressiveness and molecular genetic factors in prognosis.*

**Key Words:** non-small cell lung cancer, complex treatment, induction chemotherapy, Navelbin.

#### Адреса для листування:

Суховерша О.А.

49102, Дніпропетровськ, вул. Ближня, 31

Дніпропетровський обласний онкоторакальний центр

Міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4  
sukhovsha@ukr.net