

О.П. Колеснік, А.І. Шевченко, В.О. Туманський, М.А. Шишкін, А.В. Евсеєв

УДК: 616.24-006.4-036.6-07:577.112]:616-036.8

О.П. КОЛЕСНИК¹, А.І. ШЕВЧЕНКО¹, В.О. ТУМАНСЬКИЙ², М.А. ШИШКІН², А.В. ЕВСЕЄВ²
Запорізький державний медичний університет, кафедра онкології¹, кафедра патологічної анатомії², Запоріжжя

ВПЛИВ РІВНЯ ЕКСПРЕСІЇ КІ-67 ТА P53 У ПЕРВИННІЙ ПУХЛИНІ НА ВИЖИВАНІСТЬ ХВОРИХ ІЗ ПЛОСКОКЛІТИННИМ РАКОМ ЛЕГЕНІ I-II СТАДІЙ

Все більше досліджень присвячено вивченню прогностичної ролі молекулярних маркерів. Одними з основних властивостей пухлини є її проліферативна активність і апоптоз. Дані про прогностичну роль проліферативної активності та апоптозу пухлини суперечливі. Основними гістологічними формами недрібноклітинного раку легені (НДКРЛ) є плоскоклітинний рак і аденокарцинома. Близько 70% хворих мають плоскоклітинну форму захворювання. Виходячи з вищевказаного, метою нашого дослідження було: оцінка експресії Кі-67 і р53 у первинній пухлині хворих з плоскоклітинним раком легені I-II стадії, а також аналіз впливу даних морфологічних факторів на виживаність пацієнтів. Дослідження проведено кафедрами онкології і патологічної анатомії Запорізького державного медичного університету. Початок дослідження – червень 2008, закінчення – грудень 2012 року. Протягом зазначеного періоду в дослідження включено 149 хворих, які пройшли лікування у відділенні торакальної хірургії Запорізького обласного клінічного онкологічного диспансеру. Усі хворі пройшли стандартне передопераційне обстеження з подальшим хірургічним втручанням в обсязі лобектомії або пневмонектомії. Окрім рутинного патогістологічного дослідження препарату, було виконано імуногістохімічний (ІГХ) аналіз. Результати ІГХ оцінювали напівкількісним методом за допомогою мікроскопа Axioptan 2 («Carl Zeiss», Німеччина). Індеси проліферації та апоптозу обчислювали за ядерною експресією антигена Кі-67 і р53: 0-5% імунозбарвлених ядер пухлинних клітин - 0 балів, 6-25% – 1 бал, 26-50% – 2 бали, 51-75% – 3 бали, 76-100% – 4 бали. Гіперекспресією вважали імунозбарвлення більше 25% ядер. Статистичний аналіз виконували в ліцензійному пакеті STATISTICA 6.0. Гіперекспресія Кі-67 відзначена в пухлинах 72 хворих (58%±4,4%), а гіперекспресія р53 у 76 (59,4%±4,3%) пацієнтів. Також відзначена кореляція між експресією Кі-67 і р53, із збільшенням експресії Кі-67 збільшується експресія р53 ($r=4,1$, $p=0,04$). При центральній локалізації пухлини відзначено більш часта гіперекспресія Кі-67 ($p=0,03$). Також гіперекспресія р53 вище у хворих з відсутністю некрозів у первинній пухлині ($p=0,01$). Період спостереження за хворими склав 27,4±16,4 місяця. Існує статистично значуща різниця у виживаності пацієнтів з низькою експресією Кі-67 і гіперекспресією маркера ($p=0,04$). Висновки: гіперекспресія Кі-67 відзначена в пухлинах 72 хворих (58%±4,4%), а гіперекспресія р53 у 76 (59,4%±4,3%) пацієнтів з плоскоклітинним раком легені I-II стадії. Спостерігається кореляція між експресією Кі-67 і р53, із збільшенням експресії Кі-67 збільшується експресія р53 ($r=4,1$, $p=0,04$). У хворих з центральною локалізацією злоякісного новоутворення більш часто відзначається гіперекспресія Кі-67 ($p=0,03$). Наявність некрозів у первинній пухлині легені корелює з низьким рівнем експресії р53 ($p=0,01$). Гіперекспресія Кі-67 в плоскоклітинних пухлинах значно погіршує виживаність пацієнтів з I-II стадіями НДКРЛ ($p=0,04$).

Ключові слова: проліферативна активність, апоптоз, молекулярні маркери, рак легені, виживаність

Вступ. Якщо в середині ХХ сторіччя онкологи говорили про прогноз на основі оцінки гістологічного типу пухлини, зараз більшість дослідників відзначають, що цей показник і диференціювання пухлини при недрібноклітинному раку легені (НДКРЛ) не мають прогностичного значення в аспекті виживаності, розвитку рецидиву або нового раку [10, 12, 13]. Увага дослідників все більше присвячена прогностичній ролі молекулярних маркерів. Одними з основних властивостей пухлини є її проліферативна активність та апоптоз.

Дані про прогностичну роль проліферативної активності пухлини суперечливі, зокрема, ряд авторів її не визнають. Так, вони вважають, що це може бути пов'язано з недостатньою кількістю спостережень і рекомендують продовжувати дослідження з цієї проблематики [16]. Інші дослідники вказують на прогностичну роль проліферативної активності, що визначена за допомогою експресії Кі-67. У хворих на НДКРЛ гірша виживаність спостерігається при наявності високої

експресією Кі-67 [8,9]. Прогностична роль апоптозу також суперечлива. Так, Kawasaki і співавт. (1997) вказують на відсутність зв'язку між рівнем експресії р53 (маркер апоптозу) і виживаністю хворих на НДКРЛ [6]. Схожі дані отримали Lai і співавт. (2002), які зазначають, що гіперекспресія р53 не пов'язана з прогнозом у хворих, що перенесли резекцію з приводу НДКРЛ [7]. Поряд із тим, ряд авторів визначають, що гіперекспресія р53 значно погіршує загальну виживаність пацієнтів [8].

Основними гістологічними формами НДКРЛ є плоскоклітинний рак та аденокарцинома. Близько 70% хворих мають плоскоклітинну форму захворювання.

Мета дослідження. Оцінити експресію Кі-67 та р53 у первинній пухлині хворих із плоскоклітинним раком легені I-II стадій, а також проаналізувати вплив даних морфологічних факторів на виживаність пацієнтів.

Матеріали та методи. Дослідження проведено кафедрами онкології та патологічної анатомії За-

порізького державного медичного університету. Початок дослідження – червень 2008 року, закінчення – грудень 2012 року. Протягом вказаного періоду до дослідження включено 149 хворих, що проходили лікування у відділенні торакальної хірургії Запорізького обласного клінічного онкологічного диспансеру. Всі хворі пройшли стандартне передопераційне обстеження з наступним хірургічним втручанням у об'ємі лобектомії та пневмонектомії.

Крім стандартного патогістологічного дослідження препарату було виконано імуногістохімічне (ІГХ) дослідження. Для ІГХ-аналізу шматочки легені та лімфатичні вузли фіксували в забуференому 10% формаліні і заливали в парафін. На прецизійному ротарційному мікромомі HM 3600 («MICROM Laborgeräte GmbH», Німеччина) виготовляли серійні зрізи завтовшки 3 мкм, які поміщали на адгезивні предметні скельця «Super Frost Plus» («Menzel Glaser», Німеччина). Після депарафінізації і регідратації зрізів виконували високо-температурне (рН=9,0) демаскування антигенів шляхом нагрівання на водяній бані в ТРІС-ЕДТА буфері й інгібування ендогенної пероксидази шляхом інкубації протягом 10 хвилин в 3 % розчині перекису водню. Після 30-хвилинної інкубації з первинними антитілами проводили їх візуалізацію за допомогою системи детекції Envision FLEX з хромогеном DAB+ («ДАКО», США).

Після прояву результатів ІГХ-реакції зрізи дофарбовували гематоксиліном Майєра і поміщали в бальзам. Етапи обробки матеріалу, а також протоколи ІГХ-дослідження детально викладено у відповідних посібниках [1].

ІГХ-дослідження було проведене на парафінових зрізах легені з використанням моноклональних антитіл: 1) Мо а-Ну Ki-67 Antigen, Clone MIB-1 проти маркера антигена клітинної проліферації Ki-67; 2) Мо а-Ну p53 Protein, Clone DO-7 проти білка p53; та системи візуалізації EnVision FLEX («ДАКО», США).

Результати ІГХ-реакції оцінювали напівкількісним методом за допомогою мікроскопу Ахіорпан 2 («Carl Zeiss», Німеччина). Індеси проліферації та апоптозу обчислювали за ядерною експресією антигена Ki-67 та p53: 0–5 % імунозбарвлених ядер пухлинних клітин – 0 балів, 6–25 % – 1 бал, 26–50 % – 2 бали, 51–75 % – 3 бали, 76–100 % – 4 бали. Гіперекспресією вважали імунозбарвлення більше ніж 25% ядер.

Статистичний аналіз виконували і ліцензійному пакеті STATISTICA 6.0.

Результати досліджень та їх обговорення. Гіперекспресія Ki-67 відзначена у пухлинах 72 хворих (58%±4,4%), а гіперекспресія p53 у 76 (59,4%±4,3%) пацієнтів. Також, відзначена кореляція між експресією Ki-67 та p53, із збільшенням експресії Ki-67 збільшується експресія p53 (ρ=4,1, ρ=0,04). У таблиці 1 представлено зв'язок клініко-морфологічних характеристик пацієнтів та пухлини і гіперекспресії Ki-67/p53. Як видно з наведених даних, при центральній локалізації пухлини відзначена більш часта гіперекспресія Ki-67 (ρ=0,03). Також гіперекспресія p53 вище у хворих з відсутністю некрозів у первинній пухлині (ρ=0,01).

Таблиця 1

Зв'язок клініко-морфологічних характеристик пацієнтів та пухлини і гіперекспресії Ki-67/p53

Фактор	N Ki-67/p53	№ гіперекспресії Ki-67	ρ	№ гіперекспресії p53	ρ
Вік					
<59	60/58	39	0,11	40	0,11
60–74	61/67	33		34	
75–89	2/3	0		2	
Індекс маси тіла					
< 30 кг/м ²	106/111	64	0,43	68	0,29
≥30 кг/м ²	17/17	8		8	
Локалізація первинної пухлини					
Центральна	70/67	47	0,03	43	0,28
Периферійна	53/61	25		33	
pT					
T1	8/9	4	0,72	6	0,74
T2-3	115/119	68		70	
pN					
N0	94/102	53	0,52	58	0,27
N1	29/26	19		18	
Стадія					
I стадія	61/69	34	0,59	42	0,72
II стадія	62/59	38		34	

Морфологічне диференціювання пухлини					
G1	25/26	13	0,23	16	0,62
G2	78/80	50		49	
G3	20/22	9		11	
Розмір пухлини					
≥3 см	105/106	58	0,12	61	0,48
<3 см	18/22	14		15	
Некрози у первинній пухлині					
Наявні	58/57	36	0,47	41	0,01
Відсутні	65/71	36		35	

Період спостереження за хворими складав $27,4 \pm 16,4$ місяця. На рисунках 1, 2 представлено показники виживаності хворих з I-II стадіями НДКРЛ залежно від експресії Ki-67 та p53. Як ви-

дно з представлених рисунків, існує статистично значима різниця у виживаності пацієнтів із низькою експресією Ki-67 та гіперекспресією маркеру ($p=0,04$).

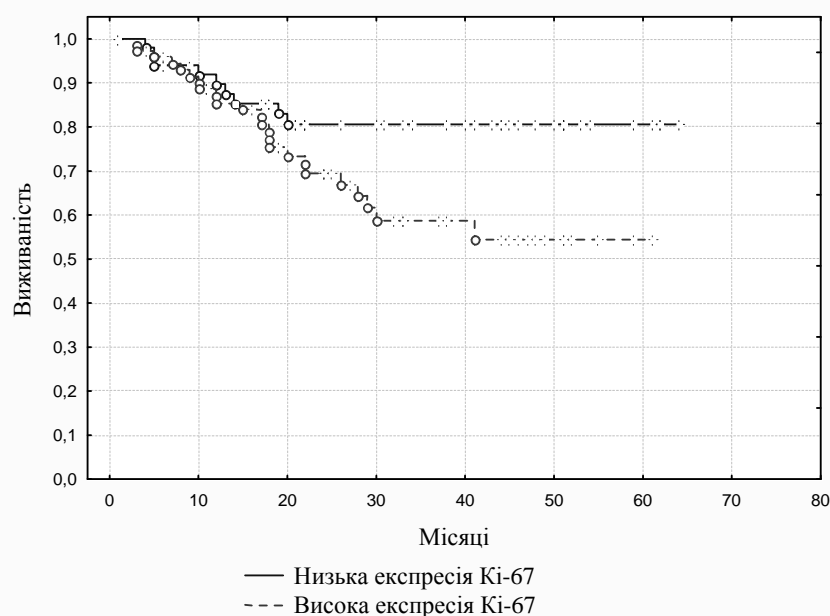


Рис. 1. Виживаність хворих із плоскоклітинним раком легені I-II стадій та різним рівнем експресії Ki-67

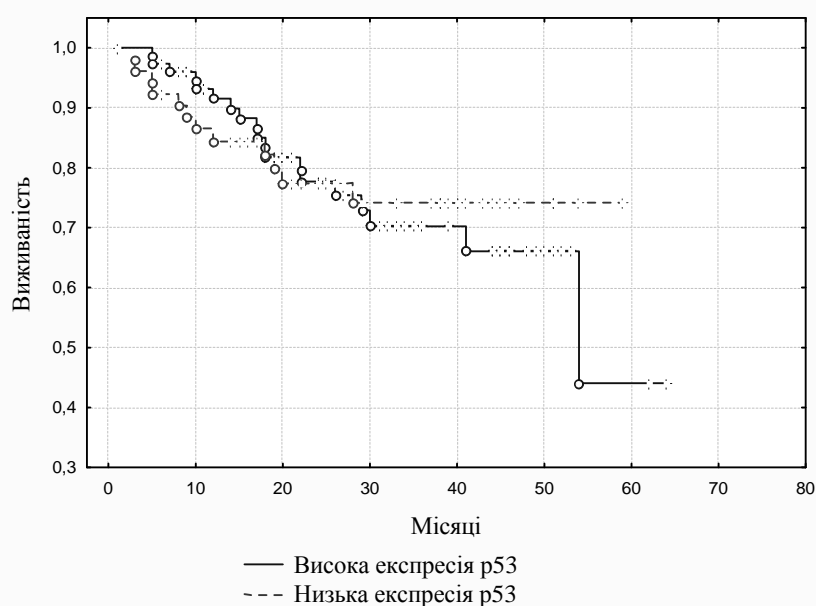


Рис. 2. Виживаність хворих із плоскоклітинним раком легені I-II стадій та різним рівнем експресії p-53 ($p=0,75$).

За даними наукової літератури, рівень гіперекспресії у злоякісних новоутвореннях легенів може становити 18–57,2 % [4, 11, 18]. Така різниця пояснюється різним підходом до визначення гіперекспресії маркера. Ряд авторів вважають гіперекспресією Ki-67 рівень забарвлення більше 10% позитивних клітин [4]. Tsubochi і співавт. (2006) відзначають гіперекспресію за наявності 20% забарвлених клітин, а Maddau і співавт. (2006) – 35% і вище [6, 8, 18]. У нашому дослідженні рівень гіперекспресії Ki-76 склав $58\% \pm 4,4\%$, за гіперекспресію ми вважали імунозабарвлення $\geq 25\%$ ядер.

За даними наукової літератури, високий рівень експресії Ki-67 асоціюється з гіршою безрецидивною виживаністю. Багатофакторний аналіз показав, що експресія Ki-67 є незалежним прогностичним фактором ризику рецидиву і погіршення безрецидивної виживаності [4, 8, 11, 15]. Нами також відзначається, що у хворих з низьким рівнем експресії Ki-67 виживаність краще, ніж у хворих з гіперекспресією маркера.

Ще одним із найважливіших молекулярних маркерів є фосфопротейн p53. Цей білок масою 53 kD продукується пухлинним геном-супресором p53, що локалізується на 17p13 хромосомі. При зв'язуванні з ДНК p53 виконує три основні функції: регуляцію клітинного циклу, індукцію апоптозу, стабілізацію генома. Втрата регуляції клітинного циклу за допомогою p53 призводить до розвитку і прогресії раку [2, 4, 17]. Незважаючи на численні дослідження, прогностичну роль p53 остаточно не з'ясовано. Однак варто зазначити, що у більшості досліджень аналіз виконано на невеликій кількості пацієнтів [14].

Імуногістохімічна оцінка експресії p53 можлива кількома способами. Tsao і співавт. (2007) зазначають необхідність маркування від 0 (відсутність експресії) до 3 балів (сильна експресія). При експресії 15% і більше випадок вважають p53 позитивним [17]. Ebina і співавт. (1994) оцінювали забарвлення p53 за двома методами. Метод перший: 0 балів – відсутність позитивних клітин, 1 бал – від 0 до 1% клітин, що експресують p53, 2 бали – 1–10 % позитивних клітин, 3 бали – 10–50%, 4 бали – 50–75%, 5 балів – більше ніж 75% клітин. Бали 1 і 2 вважали слабкою експресією, 3 – середньою, 4 і 5 – високою експресією. Метод другий: «+» – слабе забарвлення, «+++» – сильне забарвлення [3]. Ще одна група дослідників виконала оцінку імуногістохімічної реакції напівкількісним методом від 0 до 3 балів (0 – усі клітини негативні, 1 – до 10% позитивних клітин, 2 – мультифокальні агрегації клітин 10–75%, 3 – більше

75% позитивних клітин) [7]. Ряд авторів зазначають, що p53 позитивними вважали пухлини за наявності забарвлення в менше 5% випадків [8]. На думку інших дослідників, p53 позитивно слід вважати пухлину за наявності забарвлення більше ніж 10% клітин [4, 6]. Отже відсутня уніфікована методика оцінки забарвлення, що негативно впливає на порівняння результатів досліджень, здійснених у різних клініках. Емпіричним шляхом нами визначено гіперекспресію p53 як $\geq 25\%$ імунозабарвлених клітин. При цьому, гіперекспресія маркера визначена у $59,4\% \pm 4,3\%$ хворих із плоскоклітинними формами НДКРЛ I-II стадій. Різні автори відзначають різні рівні гіперекспресії. Так, за даними дослідників, експресію p53 виявлено у пухлинах 39,4–60,5% хворих на НДКРЛ [7, 8, 17, 19]. У хворих на аденокарциному 27,6% пухлин були p53 позитивними, у хворих на плоскоклітинний рак – 54,5% [19]. Тобто, дані нашого дослідження корелюють з даними закордонних авторів. Kawasaki і співавт. (1997) відзначили експресію p53 у 55% хворих на НДКРЛ, серед них при I-II стадій у 45% хворих, при III – у 54%, при IV стадії – у 66% [6].

Кореляцію між клініко-морфологічними характеристиками (статтю, віком, операцією, стадією, гістологією, G-, T-, N-статусом) і експресією p53 не виявлено [7, 19]. Нами також не виявлено кореляцію рівня експресії з вказаними факторами, однак, відзначено зв'язок рівня експресії p53 з наявністю некрозів у первинній пухлині, причому при наявності некрозів у пухлині відзначається низький рівень експресії p53. Не відзначено кореляції виживаності із рівнем експресії p53. Не відзначено також прогностичної ролі рівня експресії p53 у хворих із плоскоклітинним раком легені I-II стадій.

Висновки.

1. Гіперекспресія Ki-67 відзначена у пухлинах у 72 хворих ($58\% \pm 4,4\%$), а гіперекспресія p53 – у 76 ($59,4\% \pm 4,3\%$) пацієнтів із плоскоклітинним раком легені I-II стадій.

2. Спостерігається кореляція між експресією Ki-67 та p53, із збільшенням експресії Ki-67 збільшується експресія p53 ($\rho=4,1$, $p=0,04$).

3. У хворих з центральною локалізацією злоякісного новоутворення більш часто виявляється гіперекспресія Ki-67 ($p=0,03$).

4. Наявність некрозів у первинній пухлині легені корелює з низьким рівнем експресії p53 ($p=0,01$).

5. Гіперекспресія Ki-67 у плоскоклітинній пухлині значно погіршує виживаність пацієнтів з I-II стадіями НДКРЛ ($p=0,04$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Boenisch T. Immunohistochemical staining methods: handbook / T. Boenisch, A.J. Farmilo, R.H. Stead // 3rd ed. — Carpinteria : Dako Cytomation Corporation, 2001. — 68 p.
2. Carvalho P.E. Useful prognostic panel markers to express the biological tumor status in resected lung adenocarcinomas / P.E. Carvalho, L. Antonangelo, F.D. Bernardi [et al.] // Jpn. J. Clin. Oncol. — 2000. — Vol.30, № 11. — P. 478—486.

3. Ebina M. Relationship of p53 overexpression and up-regulation of proliferating cell nuclear antigen with the clinical course of non-small cell lung cancer. / M. Ebina, S.M. Steinberg, J.L. Mulshine, R.I. Linnoila // *Cancer Res.* — 1994. — Vol. 54, №9. — P. 2496—503.
4. Haga Y. Ki-67 Expression and Prognosis for Smokers With Resected Stage I Non-Small Cell Lung Cancer / Y. Haga, K. Hiroshima, A. Iyoda [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 2003. — Vol. 75. — P. 1727—1733.
5. Hommura F. Prognostic significance of p27KIP1 protein and ki-67 growth fraction in non-small cell lung cancers / F. Hommura, H. Dosaka-Akita, T. Mishina [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 2000. — Vol. 6, №10. — P. 4073—4081.
6. Kawasaki M. The utility of p53 immunostaining of transbronchial biopsy specimens of lung cancer: p53 overexpression predicts poor prognosis and chemoresistance in advanced non-small cell lung cancer / M. Kawasaki, Y. Nakanishi, K. Kuwano [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 1997. — Vol. 3, № 7. — P. 1195—1200.
7. Lai C-L. Phase II randomized trial of tri-weekly versus days 1 and 8 weekly docetaxel as a second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer / C-L. Lai, C-M. Tsai, C-H. Chiu [et al.] // *Jpn. J. clin. oncol.* — 2005. — Vol. 35. — P. 700—706.
8. Maddau C. Prognostic significance of p53 and Ki-67 antigen expression in surgically treated non-small cell lung cancer: immunocytochemical detection with imprint cytology / C. Maddau, M. Confortini, S. Bisanzi [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2006. — Vol. 125, №3. — P. 425—31.
9. Martin B. Ki-67 expression and patients survival in lung cancer: systematic review of the literature with meta-analysis / B. Martin, M. Paesmans, C. Mascaux [et al.] // *Br. J. Cancer.* — 2004. — Vol. 91, № 12. — P. 2018—25.
10. Martini N. Factors influencing ten-year survival in resected stages I to IIIA non-small cell lung cancer / N. Martini, V. W. Rusch, M. S. Bains [et al.] // *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* — 1999. — Vol. 117. — P. 32—38.
11. Oka S. The Expression of Ki-67, but Not Proliferating Cell Nuclear Antigen, Predicts Poor Disease Free Survival in Patients with Adenocarcinoma of the Lung / Oka S., Uramoto H., Shimokawa H. [et al.] // *Anticancer Res.* — 2011. — Vol. 31, №12. — P. 4277—4282.
12. Pfister D. G. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003 / D. G. Pfister, D. H. Johnson, C. G. Azzoli [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22, № 2. — P. 330—353.
13. Pilz L. R. Clinical prognostic factors in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Cox regression analysis based on 789 patients treated in three consecutive randomized trials / L. R. Pilz, N. Thatcher, C. Kortsik [et al.] // *J. of Clinical Oncology.* — 2007. — Vol. 25, № 18S. — P. 7648.
14. Steels E. Role of p53 as a prognostic factor for survival in lung cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis / E. Steels, M. Paesmans, T. Berghmans [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2001. — Vol. 18. — P. 705—719.
15. Taillade L. Immunohistochemical expression of biomarkers: a comparative study between diagnostic bronchial biopsies and surgical specimens of non-small-cell lung cancer / L. Taillade, F. Penault-Llorca, T. Boulet, [et al.] // *Annals of Oncology.* — 2007. — Vol. 18 (6). — P. 1043—1050.
16. Timotheadou E. Evaluation of the prognostic role of a panel of biomarkers in stage IB-IIIa non-small cell lung cancer patients / E. Timotheadou, D.V. Skarlos, E. Samantas [et al.] // *Anticancer Res.* — 2007. — Vol. 27, № 6C. — P. 4481—4489.
17. Tsao M.-S. Prognostic and Predictive Importance of p53 and RAS for Adjuvant Chemotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer / M.-S. Tsao, S. Aviel-Ronen, K. Ding [et al.] // *J. of Clinical Oncology.* — 2007. — Vol. 25, № 33. — P. 5240—5247.
18. Tsuboi M. The present status of postoperative adjuvant chemotherapy for completely resected non-small cell lung cancer / M. Tsuboi, T. Ohira, H. Saji [et al.] // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2007. — Vol. 13, № 2. — P. 73—77.
19. Uramoto H. Expression of the p53 Family in Lung Cancer / H. Uramoto, K. Sugio, T. Oyama [et al.] // *Anti-cancer research.* — 2006. — Vol. 26. — P. 1785—1790.

O.P.KOLESNIK¹, A.I. SHEVCHENKO¹, V.O. TUMANSKY², M.A. SHISHKIN², A.V. EVSEEV²
Zaporizhka state medical university, Chair of oncology¹ Chair of pathologic anatomy², Zaporizhka

THE INFLUENCE OF THE LEVEL OF EXPRESSION OF KI-67 AND P53 IN THE PRIMARY TUMOR ON THE SURVIVAL OF PATIENTS WITH I-II STAGES SQUAMOUS CELL LUNG CANCER

More and more attention of investigators dedicated to the role of molecular prognostic markers. One of the main features is its tumor proliferative activity and apoptosis. Data on the prognostic role of proliferation activity and apoptosis of tumor contradictory. The main histological forms of NSCLC are squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. About 70% of patients with squamous cell form of the disease. Based on the above, the aim of our study was: evaluation expression Ki-67 and p53 in primary tumors of patients with squamous cell lung cancer stage I-II, as well as data morphological analysis of influence factors on the survival of patients. Research conducted Departments of Oncology and Pathology Zaporozhye State Medical University. Study was beginning in June 2008, and the end – December 2012. During the specified period, the study included 149 patients who were

treated at the Department of Thoracic Surgery Zaporozhye Regional Clinical Oncology Center. All patients underwent a standard preoperative examination, followed by surgery in the volume lobectomy or pneumonectomy. In addition to routine histopathological study was performed immunohistochemical (IHC) analysis. IHC - study was carried out using monoclonal antibodies: 1) Mo a-Hu Ki- 67 Antigen, Clone MIB- 1 antigen against cell proliferation marker Ki- 67, 2) Mo a-Hu p53 Protein, Clone DO-7 against p53 protein, and visualization system EnVision FLEX («DAKO», USA). The results of IHC reaction was assessed by semiquantitative Axioplan 2 microscope («Carl Zeiss», Germany). Proliferation and apoptosis indices calculated by the expression of nuclear antigen Ki-67 and p53: 0-5% immunostaining nuclei of tumor cells - 0 points, 6-25 % - 1 point, 26-50% - 2 points 51-75% - 3 points, 76-100 % - 4 points. Overexpression thought immunostaining more than 25% of nuclei. Statistical analysis was performed and licensing package STATISTICA 6.0. Ki-67 overexpression in tumors is marked 72 patients (58%±4,4%), and overexpression of p53 in 76 (59,4%±4,3%) patients. Also noted a correlation between the expression of Ki- 67 and p53, with increased expression of Ki-67 increased expression of p53 ($p=4,1$, $p=0,04$). In the central tumor by more frequent overexpression Ki -67 ($p=0,03$). Furthermore, overexpression of p53 is higher in patients with absence of necrosis in the primary tumor ($p=0,01$). The period of observation of patients was $27,4\pm 16,4$ months. There is a statistically significant difference in survival of patients with low expression of Ki-67 and overexpression of the marker ($p=0,04$). Conclusions: Ki-67 overexpression in tumors is marked 72 patients (58%±4,4%), and overexpression of p53 in 76 (59,4%±4,3%) patients with squamous cell lung cancer stage I-II. There is a correlation between the expression of Ki-67 and p53, with increased expression of Ki-67 increased expression of p53 ($p=4,1$, $p=0,04$). In patients with central localization of malignant tumors more often assessed overexpression Ki-67 ($p=0,03$). The presence of necrosis in the primary lung tumors correlates with low expression of p53 ($p=0,01$). Overexpression of Ki-67 in squamous cell tumor significantly decrease survival of patients with stage I-II NSCLC ($p=0,04$).

Key words: proliferative activity, apoptosis, molecular markers, lung cancer, survival

Стаття надійшла до редакції: 8.10.2013