

# Влияние на прогноз эстрогеновых рецепторов $\alpha$ в опухолевых клетках у пациентов, радикально оперированных по поводу немелкоклеточного рака легкого

Д.В.Новиков<sup>✉</sup>, Б.Е.Полоцкий, Т.А.Богущ, М.М.Давыдов, Б.Б.Ахмедов, Л.Е.Ротобельская

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России.

115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

<sup>✉</sup>dima-dima.000@mail.ru

**Цель** – оценка прогностической роли уровня экспрессии эстрогеновых рецепторов  $\alpha$  (ЭР $\alpha$ ) в клетках немелкоклеточного рака легкого у радикально оперированных больных.

**Материалы и методы.** Изучен клинический материал хирургического торакального отделения торакоабдоминального отдела НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России с 2009 по 2016 г., включающий 115 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом немелкоклеточного рака легкого и прослеженными отдаленными результатами. Среди них 95 мужчин и 20 женщин.

**Результаты.** У радикально оперированных пациентов-мужчин как с аденокарциномой, так и с плоскоклеточным раком легкого ЭР $\alpha$  в опухолевых клетках не влияет на безрецидивную выживаемость. У женщин с аденокарциномой легкого ЭР $\alpha$  также не определяет течение заболевания. При анализе больных в зависимости от уровня экспрессии ЭР $\alpha$  достоверных различий в показателях безрецидивной выживаемости не получено. Следовательно, для этих групп пациентов ЭР $\alpha$  не может считаться прогностическим маркером.

**Выводы.** Уровень экспрессии ЭР $\alpha$  в опухоли у мужчин вне зависимости от стадии, морфологической формы не влияет на прогноз и не может быть использован в качестве прогностического фактора. Влияние уровня экспрессии ЭР $\alpha$  в опухолевых клетках у женщин с аденокарциномой на прогноз заболевания весьма сомнительно.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, факторы прогноза, эстрогеновые рецепторы  $\alpha$  при раке легкого, безрецидивная выживаемость радикально оперированных больных.

**Для цитирования:** Новиков Д.В., Полоцкий Б.Е., Богущ Т.А. и др. Влияние на прогноз эстрогеновых рецепторов  $\alpha$  в опухолевых клетках у пациентов, радикально оперированных по поводу немелкоклеточного рака легкого. Современная Онкология. 2018; 20 (3): 43–50. DOI: 10.26442/1815-1434\_2018.3.43-50

## Clinical Trial

## The influence of estrogen receptors $\alpha$ on prognosis at patients with non-small cell lung cancer after surgical treatment

D.V.Novikov<sup>✉</sup>, B.E.Polotskiy, T.A.Bogush, M.M.Davidov, B.B.Ahmedov, L.E.Rotobelskaya

N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

<sup>✉</sup>dima-dima.000@mail.ru

### Abstract

**Aim.** Evaluation of prognostic role of estrogen receptors  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) expression level at patients with non-small cell lung cancer (NSLC) after surgical treatment.

**Methods and materials.** 115 clinical cases of patients who underwent treatment in N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center from 2009 to 2016 were studied. There were 95 males and 20 females. All patients had NSLC confirmed by histological analysis and followed-up for long term results.

**Results.** There was no statistical evidence that the level of estrogen  $\alpha$  expression in tumor cells has an impact on relapse free survival among men with both adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung. Similar results were obtained for women group. Also, no correlations between overall survival and the level of estrogen  $\alpha$  expression were noticed among men and women. Thus ER $\alpha$  can't be used as a predictor marker for patients with NSLC.

**Conclusion.** The level of ER $\alpha$  expression in tumor cells among male patients does not influence on disease prognosis regardless stage of the disease and tumor morphology and can't be used as a prognostic factor. The impact of the ER $\alpha$  expression level in tumor cells among female patients on disease prognosis is questionable.

**Key words:** non-small cell lung cancer, prognostic factors, estrogen receptors  $\alpha$  at lung cancer, overall and relapse-free survival at lung cancer.

**For citation:** Novikov D.V., Polotskiy B.E., Bogush T.A. et al. The influence of estrogen receptors  $\alpha$  on prognosis at patients with non-small cell lung cancer after surgical treatment. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (3): 43–50. DOI: 10.26442/1815-1434\_2018.3.43-50

Рак легкого является высокозлокачественным новообразованием и представлен до 85% немелкоклеточными опухолями. В России ежегодно злокачественные

опухоли диагностируются почти у 500 тыс. человек. Из них у каждого 10-го обнаруживают рак легкого. А среди мужчин это заболевание диагностируется у каждого 6-го [1].

Таблица 1. Распределение больных по полу и возрасту

Пол	Возраст, лет								Всего	
	моложе 45		46–55		56–65		66 и старше			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины	8	8,1	29	30,6	33	34,7	25	26,6	95	100
Женщины	3	15,0	5	25,0	6	30,0	6	30,0	20	100

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от стадии, гистологического типа опухоли и уровня экспрессии ЭРα

Стадия заболевания	Мужчины				Женщины			
	ЭРα высокий		ЭРα низкий		ЭРα высокий		ЭРα низкий	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	16	36,4	15	29,4	4	30,7	2	28,6
II	14	31,8	23	45,1	5	38,5	4	57,2
III	13	29,5	13	25,5	3	23,1	-	-
IV	1	2,3	-	-	1	7,7	1	14,2
Всего	44	100	51	100	13	100	7	100
		95				20		

Хирургический метод является основным в радикальном лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), на ранних стадиях выступая как единственный; в сочетании с лекарственным и лучевым воздействием применяется при местно-распространенных стадиях. До 75% случаев рака легкого выявляется в запущенной стадии болезни, когда возможность хирургического воздействия невелика, а ведущим становится химиолучевое лечение, причем зачастую с паллиативной целью [2].

Лекарственное лечение, применяемое все чаще, доказывает свою эффективность, обладает потенциалом улучшить результаты выживаемости. А поиск новых мишеней для терапии рака становится все более актуален.

В качестве такой мишени при НМРЛ уже не первый год рассматриваются эстрогеновые рецепторы (ЭР) α и β [3–6]. К примеру, для рака молочной железы прогностическая ценность ЭРα доказана еще в прошлом веке. А применение антиэстрогенов в качестве адъювантного лечения доказало свою эффективность при отсутствии токсичности, что часто имеет место при лекарственном лечении. Учитывая, что по сути это точечное (таргетное) воздействие на опухоль, ЭРα представляют клинический интерес в перспективе лечения рака легкого.

**Цель** – определить наличие ЭРα в опухолевых клетках у пациентов, радикально оперированных по поводу НМРЛ; выявить влияние уровня экспрессии на безрецидивную выживаемость (БРВ) радикально оперированных пациентов и оценить потенциальную возможность использования антиэстрогенной терапии.

**Материалы и методы**  
**Характеристика пациентов**

Изучен клинический материал хирургического торакального отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина с 2009 по 2016 г., включающий 115 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом НМРЛ и прослеженными отдаленными результатами в возрасте от 31 до 81 года. Среди них были 95 мужчин и 20 женщин. Распределение больных по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Все 115 пациентов были радикально оперированы в объеме анатомической резекции легкого (66) и пневмонэктомии (49) и пережили 1 год после операции.

В этой статье мы оценивали прогностическую роль ЭРα в зависимости от пола пациентов, распространенности процесса и гистологической формы опухоли. Среди мужчин у 57 пациентов был плоскоклеточный рак и у 38 – аденокарцинома. У всех 20 женщин диагностирована аденокарцинома.

По уровню экспрессии ЭРα в опухолевых клетках все 115 пациентов были разделены на 2 группы: с низким и высоким уровнем экспрессии. Распределяя больных на эти

группы, мы использовали медиану, которая в нашем исследовании для всей когорты пациентов составила 20%. Тем самым пациенты, в опухолевых клетках которых уровень экспрессии составил от 0 до 20%, были отнесены в группу с низким уровнем экспрессии ЭРα, а больные с уровнем экспрессии ЭРα 21% и более – в группу с высоким уровнем.

Для определения стадии заболевания использовали классификацию злокачественных опухолей UICC от 2011 г. Кроме того, для удобства анализа пациенты с распространенностью опухоли N0(T1-3) условно отнесены к группе локализованного процесса, а с распространенностью N1-2(T1-4) – к группе местно-распространенного рака.

В зависимости от уровня экспрессии ЭРα все пациенты разделились на равные группы: 58 больных с низким уровнем экспрессии (мужчин – 51, женщин – 7) и 57 – с высоким (мужчин – 44, женщин – 13).

В зависимости от стадии процесса пациенты распределились следующим образом.

С I стадией заболевания были 37 пациентов (6 женщин и 31 мужчина). Высокий (16) и низкий (15) уровень экспрессии ЭРα у мужчин встречался с одинаковой частотой. У женщин высокий уровень экспрессии ЭРα определялся у 4, низкий – у 2 пациентов.

Во II стадии насчитывались 46 больных (9 женщин и 37 мужчин). Среди мужчин достоверно в 1,5 раза чаще определялся низкий уровень экспрессии ЭРα (23) по сравнению с высоким (14). Среди женщин высокий уровень экспрессии ЭРα обнаружен у 5, низкий – у 4 пациентов.

В III стадии из 29 больных были 3 женщины, у которых определялся высокий уровень экспрессии ЭРα. Мужчины (26) при III стадии разделились на 2 одинаковые группы по уровню экспрессии ЭРα – по 13 пациентов в каждой.

У 3 пациентов диагностирована IV стадия заболевания, и они были оперированы радикально по жизненным показаниям. Среди них был 1 мужчина с высоким уровнем экспрессии ЭРα и 2 женщины, у которых определялась как высокая (1), так и низкая (1) экспрессия ЭРα в опухолевых клетках (табл. 2).

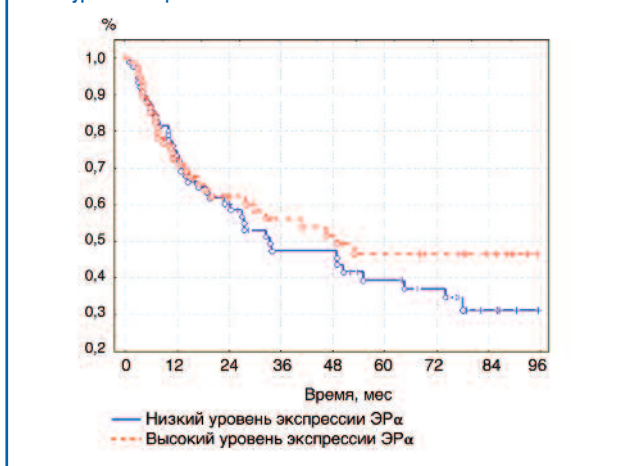
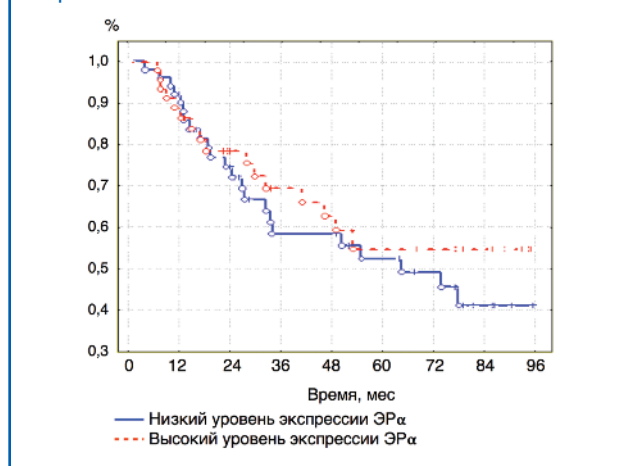
Распределение пациентов в зависимости от распространенности процесса было одинаковым в группе и высокого, и низкого уровня экспрессии ЭРα у пациентов обоего пола.

Среди мужчин высокий уровень экспрессии при локальном процессе был у 22 (50,0%) больных, при местно-распространенном – у 21 (47,7%), и у 1 (2,3%) диагностирована диссеминированная стадия заболевания. У мужчин с низким уровнем экспрессии ЭРα 27 (52,9%) пациентов имели локальный процесс и 24 (47,1%) – местно-распространенный, диссеминированной формы заболевания не наблюдались. Эти группы сравнимы между собой.

У женщин в группе высокого уровня экспрессии было по 6 (46,1%) пациенток с локальным и местно-распространен-

Таблица 3. Распределение больных в зависимости от распространенности процесса и уровня экспрессии ЭР $\alpha$ 

	Мужчины				Женщины			
	ЭР $\alpha$ высокий		ЭР $\alpha$ низкий		ЭР $\alpha$ высокий		ЭР $\alpha$ низкий	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Локальный процесс	22	50,0	27	52,9	6	46,1	3	42,8
Местно-распространенный рак	21	47,7	24	47,1	6	46,1	3	42,8
Диссеминированный процесс	1	2,3	-		1	7,8	1	14,4
	44	100	51	100	13	100	7	100
	95				20			

Рис. 1. БРВ всей группы радикально оперированных пациентов в зависимости от уровня экспрессии ЭР $\alpha$ .Рис. 2. БРВ у мужчин, радикально оперированных, в зависимости от уровня экспрессии ЭР $\alpha$ .

ным процессом и 1 (7,8%) – с диссеминированной формой заболевания. Женщины с низким уровнем экспрессии распределились по 3 (42,8%) с локальной и местно-распространенной формой болезни и 1 (14,4%) с диссеминированным процессом, что также сравнимо (табл. 3).

Как видно, больные распределены на группы, сравнимые между собой по указанным выше характеристикам.

### Исследование уровня рецепторного статуса

Для оценки рецепторного статуса использован иммунофлуоресцентный метод, ассоциированный с проточной цитофлуориметрией. Методика разработана и запатентована в лаборатории медицинской химии НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина. Исследование проводили на проточном цитофлуориметре FACSCalibur (Becton Dickinson).

Метод лишен субъективной оценки результатов и является строго количественным, несмотря на внутриопухольевую молекулярную гетерогенность.

Для обработки данных применяли программное обеспечение CellQuest 3.3 и WinMDI 2.9. Анализируя гистограммы, оценивали:

- 1) показатель средней флуоресценции клеток – с помощью программы WinMDI;
- 2) количество специфически окрашенных клеток – с помощью статистического теста Колмогорова–Смирнова, встроенного в программу CellQuest 3.3 (данные которого рассчитываются с вероятностью  $p < 0,001$ ).

Для статистического анализа результатов использовали программу Statistica v6. Количественные данные представлены со средним значением ( $\mu$ ) и стандартным отклонением ( $\sigma$ ) для нормально распределенных совокупностей. Для определения статистической достоверности различий количественных параметров между сравниваемыми группами использовался критерий Стьюдента ( $t$ ). Для сравнения качественных признаков использовались непараметрические критерии с поправкой Йейтса на непрерывность и двусторонний вариант точного критерия Фишера  $p$  (при значениях ожидаемых чисел меньше 5); 95% доверительный ин-

тервал (ДИ) для доли определен на основе биномиального распределения.

Для оценки различий количественных данных между парно сравниваемыми группами по параметрам специфической флуоресценции использовался U-критерий Манна–Уитни, так как в большинстве случаев группы сравнения насчитывали менее 20 пациентов (малые группы). Результаты представлены в следующей форме:

- число объектов исследования (размер выборки пациентов);
- медиана значений признака;
- 95% ДИ значений для медианы;
- значение  $p$ .

Отдаленные результаты рассчитаны product-limit методом по Kaplan–Meier. Для сравнения кривых выживаемости двух групп изучаемых больных, рассчитанных по этому методу, использовали критерий Gehan–Wilcoxon. Уровень значимости критерия (максимальная приемлемая вероятность ошибки 1-го типа) нами был принят 0,05 (5%).

### Результаты Анализ БРВ всей группы в зависимости от уровня экспрессии ЭР $\alpha$

БРВ в течение 4 лет не различается как при высоком, так и при низком уровне экспрессии ЭР $\alpha$  (рис. 1). А отсутствие прогрессирования отмечается у 48% больных в каждой группе. Показатели 5-летней выживаемости составили 40% для больных с высоким уровнем экспрессии и 46,8% – для пациентов с низким, что статистически недостоверно ( $p=0,7$ ). Далее к 6 годам наблюдения в группе с высоким уровнем экспрессии показатель остается неизменным – 46,8%, у больных с низким уровнем экспрессии падает до 35,0% ( $p=0,7$ ). После 6-летнего срока наблюдения число больных в группах становится менее 10 человек в каждой, что на графике представлено продолжением кривых в горизонтальном направлении, и поэтому их дальнейший анализ становится необъективным.

Таким образом, по нашим данным, уровень экспрессии ЭР $\alpha$  не влияет в целом на БРВ и не определяет прогноз заболевания.

Рис. 3. БРВ у радикально оперированных мужчин с аденокарциномой в зависимости от уровня экспрессии ЭР $\alpha$ .

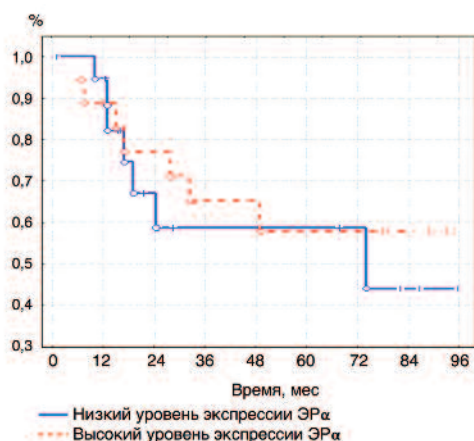


Рис. 5. БРВ мужчин с аденокарциномой и местно-распространенным опухолевым процессом в зависимости от уровня экспрессии ЭР $\alpha$ .

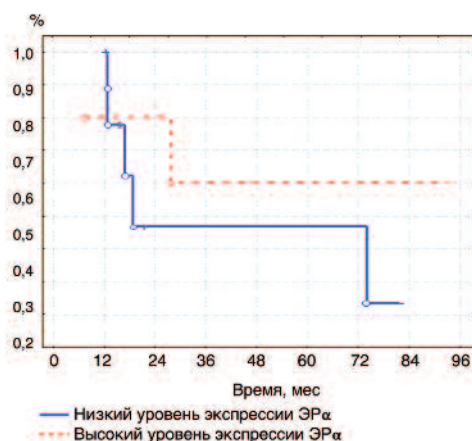


Рис. 4. БРВ у мужчин с аденокарциномой и локальным опухолевым процессом в зависимости от уровня экспрессии ЭР $\alpha$ .

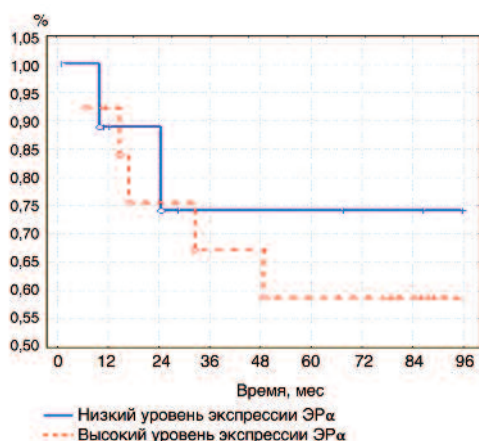
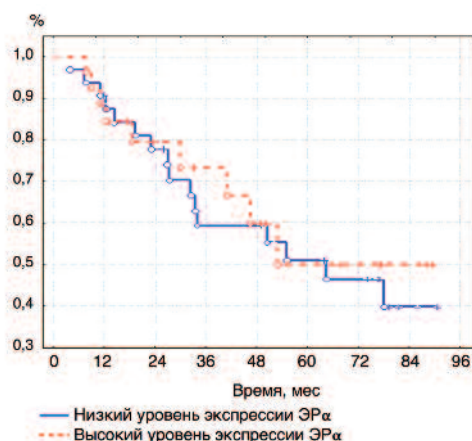


Рис. 6. БРВ радикально оперированных мужчин с плоскоклеточным раком легкого в зависимости от уровня экспрессии ЭР $\alpha$ .



### Анализ БРВ мужчин в зависимости от уровня экспрессии ЭР $\alpha$

БРВ (рис. 2) в зависимости от уровня экспрессии ЭР $\alpha$  представлена кривыми, не различающимися ни по ходу, ни по численным показателям ключевых точек.

На 3-м году наблюдения разница становится максимальной, достигая 10%, что статистически недостоверно ( $p=0,5$ ): 69,0% пациентов с высоким и 59,0% с низким уровнем экспрессии прожили без возврата болезни. И для 5-летнего срока наблюдения 52,9 и 55,0% соответственно, что также статистически недостоверно ( $p=0,5$ ). Оценка БРВ на сроке более 6 лет не может считаться объективной из-за малого числа больных, оставшихся под наблюдением.

Учитывая отсутствие достоверных различий у мужчин в зависимости от уровня экспрессии ЭР $\alpha$  при анализе БРВ между группами, использовать рецептор в качестве маркера для данной когорты пациентов нецелесообразно.

### Мужчины с аденокарциномой

Анализ БРВ (рис. 3) у мужчин с аденокарциномой (38) также не выявляет различий в группах при сроке наблюдения до 6 лет, причем кривые неоднократно пересекают друг друга, показывая то лучшую БРВ при высоком уровне экспрессии, то при низком уровне. Без признаков возврата болезни 3-летний порог пережили 65,3% мужчин с высоким уровнем экспрессии и 60,0% мужчин с низким уровнем экспрессии ( $p=0,4$ ). К 5-летнему же сроку остались 58,0% пациентов без признаков возврата болезни в группе высокого уровня экспрессии и 60,0% больных с низким уровнем экспрессии в опухолевых клетках, что статистически недостоверно. Уже на 6-м году наблюдения число больных в сравниваемых группах становится весьма малым (менее

10), что не позволяет нам объективно оценить маркерную роль ЭР $\alpha$  на сроке 96 мес.

Анализ БРВ у мужчин с аденокарциномой и локальным процессом (рис. 4) показал, что для пациентов с низким уровнем экспрессии 3- и 5-летняя БРВ соответствует 74,5%. У мужчин с высоким уровнем отмечается постепенное снижение показателей – 67,0 и 59,0% соответственно, что не является достоверно различимым ( $p=0,15$ ). Медиана для обеих групп не достигнута.

При местно-распространенном процессе у мужчин с аденокарциномой (рис. 5) первый год без признаков возврата пережили 78,0% с низким и 80,0% – с высоким уровнем экспрессии ЭР $\alpha$ . Затем в группе высокого уровня экспрессии показатель стабилизируется на 60,0% для 3- и 5-летней БРВ. Таким же образом и в группе больных с низким уровнем экспрессии 3- и 5-летний показатель соответствует 48,0%. Медиана в группе низкого уровня экспрессии ЭР $\alpha$  составила 19 мес, для мужчин с высоким уровнем – не достигнута. Разница показателей статистически недостоверна ( $p=0,4$ ).

Объективно проанализировать мужчин в зависимости от стадии процесса не представляется возможным из-за малого числа больных. При построении графиков показатель  $p$  составил 0,7, 0,8 и 0,8 для I, II и III стадии соответственно.

Следует отметить, что графики (см. рис. 3–5), показывающие БРВ у мужчин с аденокарциномой в зависимости от уровня экспрессии ЭР $\alpha$ , продолжают до 96 мес в связи с отсутствием данных о прогрессии заболевания пациентов, находящихся под наблюдением. Однако уже на 6-м году наблюдения число больных в сравниваемых группах становится весьма малым (менее 10), что не позволяет нам объективно оценить маркерную роль ЭР $\alpha$  на сроке до 96 мес.

Рис. 7. БРВ мужчин с плоскоклеточным раком легкого и местно-распространенным опухолевым процессом в зависимости от уровня экспрессии ЭР $\alpha$ .

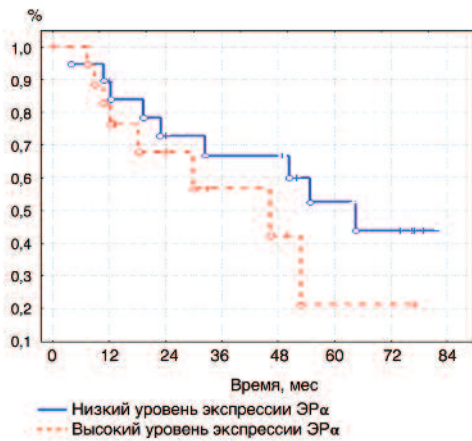


Рис. 9. БРВ мужчин с плоскоклеточным раком легкого при III стадии заболевания в зависимости от уровня экспрессии ЭР $\alpha$ .

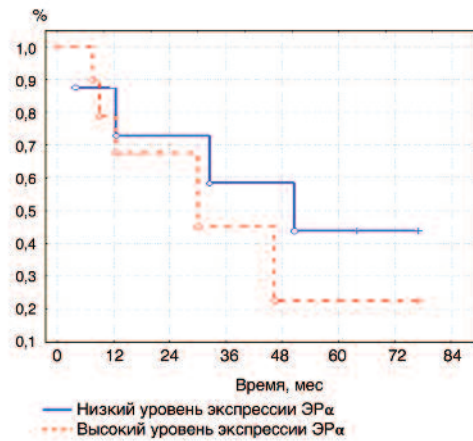


Рис. 8. БРВ мужчин с плоскоклеточным раком легкого при II стадии заболевания в зависимости от уровня экспрессии ЭР $\alpha$ .

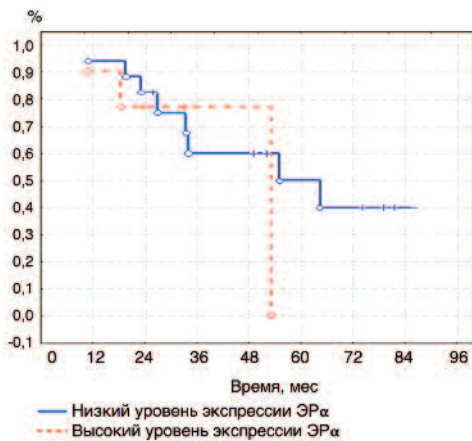
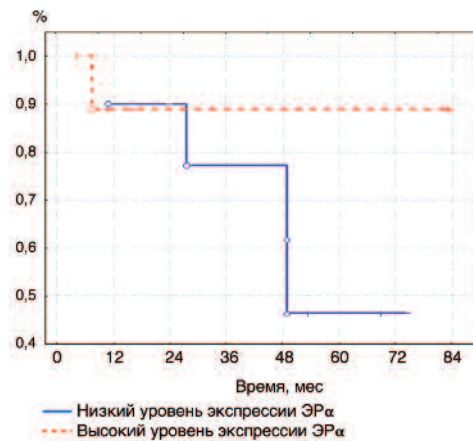


Рис. 10. БРВ женщин с аденокарциномой легкого в зависимости от уровня экспрессии ЭР $\alpha$ .



Таким образом, у мужчин с аденокарциномой легкого в зависимости от стадии и распространенности процесса отсутствует достоверная разница в БРВ при сравнении группы с высоким и низким уровнем экспрессии ЭР $\alpha$ , что позволяет говорить об отсутствии прогностической значимости ЭР $\alpha$  для данной когорты больных.

### Мужчины с плоскоклеточным раком легкого

БРВ (рис. 6) в зависимости от уровня экспрессии ЭР $\alpha$  не различается между группами при сроке наблюдения до 5,5 года. Кривые многократно пересекают друг друга. Пациентов с высоким статусом ЭР $\alpha$ , проживших 1 год без признаков прогрессирования, было 85,0%, а мужчин с низким уровнем экспрессии – 91,0%. Показатели на 3-м году наблюдения у пациентов с высоким уровнем экспрессии равнялись 79,0%, при низком же – 78,0%. Данные 5-летней выживаемости для мужчин с высоким уровнем экспрессии – 50,0% и 51,0% – при низком уровне экспрессии ЭР $\alpha$ . Различия групп статистически недостоверны ( $p=0,7$ ).

Медиана выживаемости для группы с высоким и низким уровнем экспрессии составила 53,0 и 64,4 мес соответственно.

Анализ БРВ у мужчин с плоскоклеточным местно-распространенным раком легкого (рис. 7) показал, что по мере снижения показателей к 3 и 5 годам от 67,0% до 52,0% для низкого, 57,0% и 21,0% для высокого уровня экспрессии медиана для группы высокого уровня экспрессии составила 46,4 мес, в группе с низким уровнем экспрессии – 64,0 мес.

Соответственно, не выявлена статистическая разница ( $p=0,4$ ), несмотря на числовые различия, в том числе и медианы.

У мужчин с плоскоклеточным раком легкого при II стадии заболевания (рис. 8) как с высоким, так и с низким уровнем

экспрессии ЭР $\alpha$  после 3-летнего наблюдения БРВ прогрессивно снижается, но цифровые различия не достигают статистической разницы ( $p=0,27$ ). Медиана в группе низкого уровня экспрессии составила 60,0 мес, у больных с высоким уровнем не достигнута.

Анализ БРВ мужчин с III стадией плоскоклеточного рака легкого в зависимости от уровня экспрессии ЭР $\alpha$  (рис. 9) показывает, что первый год без признаков возврата болезни пережили 68,0% больных с высоким уровнем экспрессии ЭР $\alpha$  и 88,0% – с низким. Показатели 3-летней выживаемости составили 45,0% для высокого и 59,0% – для низкого уровня экспрессии ЭР $\alpha$  ( $p=0,4$ ). К 5-му же году эти цифры снижаются до 20,0 и 42,0% соответственно. Медиана групп соответствовала для высокого уровня экспрессии 30,0 мес, для низкого – 50,0 мес. Однако статистически значимой разницы не получено ( $p=0,4$ ).

Данные анализа БРВ пациентов с локальным процессом и I стадией плоскоклеточного рака легкого в зависимости от рецепторного статуса ЭР $\alpha$ , учитывая исходно малое число пациентов в группах (менее 10), представляются необъективными.

Таким образом, анализ БРВ не показал достоверных различий между группами у мужчин с плоскоклеточным раком легкого в зависимости от стадии и распространенности процесса. Следовательно, нельзя считать ЭР $\alpha$  прогностическим фактором для этих пациентов.

### Женщины

Анализ безрецидивного периода у женщин с аденокарциномой (рис. 10) определяет выживаемость при высоком уровне экспрессии ЭР $\alpha$  87,0% для 1-, 3- и 5-летнего срока, а при низком уровне экспрессии ЭР $\alpha$  – 90,0, 77,0 и 46,0 со-

ответственно. Достоверной разницы не получено ( $p=0,19$ ). Медиана для женщин с низким уровнем экспрессии составила 49 мес.

Учитывая малое число пациентов при распределении женщин с аденокарциномой в зависимости от стадии или распространенности процесса, такой анализ представляется необъективным и в нашей статье не приводится.

Таким образом, для женщин с аденокарциномой влияние ЭР $\alpha$  на течение заболевания в нашем исследовании не доказано, а использование его как прогностического маркера весьма сомнительно.

### Обсуждение

ЭР уже давно используются как прогностический маркер рака молочной железы, а воздействие на них антиэстрогенами стало стандартом адъювантного лечения [7].

R.Berardi и соавт. [8] ассоциирует наличие ЭР $\alpha$  с положительным прогнозом рака легкого, эти выводы подтверждает и W.Li и соавт. [9], который, в свою очередь, обнаруживает данную тенденцию в большей степени у пациентов при прогрессировании заболевания.

В противовес им K.Skjefstad, K.Tanaka, H.Li-Han, C.Liu и соавт. связывают ЭР $\alpha$  с плохим прогнозом [10–13].

Однако все они анализируют прогностическую роль ЭР $\alpha$ , находящегося в цитоплазме, и считают, что это его преимущественная локализация, отмечая редкую экспрессию ядерного рецептора в своих работах.

В работе K.Kadota и соавт. цитоплазматические ЭР $\alpha$  не влияли на прогноз рака легкого. И исследование посвящено роли ЭР $\alpha$  ядерной локализации в развитии рецидива и влияния на общую выживаемость [14]. Экспрессия ядерного ЭР $\alpha$  не влияла на рецидив заболевания. А вот показатели 5-летней выживаемости при ЭР $\alpha$ - (ядерных)-положительных опухолях были лучше, чем ЭР $\alpha$ - (ядерных)-отрицательных опухолях. Следует отметить, что в исследовании вошли только радикально оперированные пациенты с ранней стадией заболевания.

В своем исследовании M.Lund-Iversen и соавт. [15] анализировали влияние на опухоль разных схем химиотерапии в зависимости от наличия ЭР $\alpha$ . В результате обнаружено, что у женщин с ЭР $\alpha$ -позитивными опухолями наилучшие показатели выживаемости при лечении пеметрекседом и карбоплатином по сравнению со всеми группами как мужчин, так и женщин.

Вместе с тем в литературе последнее время все чаще рассматривается не просто влияние ЭР на течение заболевания, что уже не вызывает сомнений, а изучение этих рецепторов как потенциальной мишени для терапии антиэстро-

генами. Так, в работе H.Li-Han показано противоопухолевое действие тамоксифена, ралоксифена и торемифена [10]. Мишенью же для этих препаратов, как правило, выступают именно рецепторы  $\beta$ , либо эти рецепторы рассматриваются без детализации (отдельно  $\alpha$  или  $\beta$ ) [4, 16–18].

В нашем исследовании проанализированы пациенты в зависимости от уровня экспрессии ЭР $\alpha$ , и пациенты распределены на 2 группы в зависимости от медианы: с низким и высоким уровнем экспрессии. В литературе же сравниваются больные с ЭР $\alpha$ -положительными опухолями с теми пациентами, у которых ЭР $\alpha$  в опухолевых клетках не экспрессируются. Еще одной отличительной особенностью является применение в нашем исследовании иммунофлюоресцентного метода, ассоциированного с проточной цитофлюориметрией, тогда как подавляющее большинство авторов используют иммуногистохимическое определение экспрессии, что, на наш взгляд, не может полноценно оценить наличие ЭР, так как не учитывает гетерогенность опухоли.

При сравнении групп нами не получено достоверной разницы БРВ у мужчин в зависимости от гистологической формы опухоли (аденокарцинома и плоскоклеточный рак), стадии (I, II, III) и распространенности процесса (локальный и местно-распространенный).

При оценке прогностической роли ЭР $\alpha$  у женщин с аденокарциномой мы также не обнаружили достоверной разницы в выживаемости групп. Однако тут следует учесть довольно малое число пациенток в обеих группах (высокого и низкого уровня экспрессии) – 7 и 13. А отдельно проанализировать по стадиям или в зависимости от распространенности процесса нам представляется нецелесообразным.

### Выводы

1. У радикально оперированных мужчин как с аденокарциномой, так и с плоскоклеточным раком легкого, а также женщин с аденокарциномой уровень экспрессии ЭР $\alpha$  в клетках опухоли не является прогностическим фактором безрецидивного течения болезни после радикальной операции, так как не получено достоверной разницы БРВ в группах с высокой и низкой экспрессией ЭР $\alpha$  при I, II, III стадии заболевания, так же при локальном и местно-распространенном процессе.
2. Несмотря на отсутствие влияния на динамику развития рецидива болезни после радикальной операции у пациентов обоого пола, высокий уровень экспрессии ЭР $\alpha$  в ткани ОМРЛ можно рассматривать в качестве потенциальной мишени антиэстрогеновой терапии с целью улучшения показателей БРВ.

### Литература/References

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Евразийский онкологический журнал. 2017. / Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost i smertnost). Evrazijskij onkologicheskij zhurnal. 2017. [in Russian]
2. Sean Blandin Knight, Phil A. Crosbie, Haval Balata et al. Progress and prospects of early detection in lung cancer. *Open Biol* 2017; 7 (9): 170070. DOI: 10.1098/rsob.170070
3. Бозуш ТА, Дудко ЕА, Беме АА и др. Эстрогеновые рецепторы, антиэстрогены и немелкоклеточный рак легкого (обзор). *Биохимия*. 2010; 75 (12): 1633–41. / Bogush TA, Dudko EA, Beme AA. i dr. Estrogenovye receptory, antiestrogeny i nemelkokletochnyj rak legkogo (obzor). *Biobimiya*. 2010; 75 (12): 1633–41. [in Russian]
4. Новиков ДВ, Полоцкий БЕ, Бозуш ТА и др. ЭР $\beta$  в опухолевых клетках у мужчин, радикально оперированных по поводу рака легкого, как прогностический фактор и потенциальная мишень антиэстрогеновой терапии. *Медицинский алфавит*. 2018; 15 (Т-1): 25–31. / Novikov DV, Polockij BE, Bogush TA. i dr. ER $\beta$  v opuholevykh kletkakh u muzhchin, radikalno operirovannyh po povodu raka legkogo, kak prognosticheskij faktor i potencialnaya misben antiestrogenovoj terapii. *Medicinskij alfavit*. 2018; 15 (Т-1): 25–31. [in Russian]
5. Chen XQ, Zheng LX, Li ZY. Clinicopathological significance of estrogen receptor expression in non-small cell lung cancer. *J Int Med Res* 2017; 45 (1): 51–8. DOI: 10.1177/0300060516666229
6. Lund-Iversen M, Scott H, Strøm EH et al. Expression of Estrogen Receptor- $\alpha$  and Survival in Advanced-stage Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res* 2018; 38 (4): 2261–9.
7. Jinbua Wang, Yali Xu, Li Li et al. FOXO1 is associated with estrogen receptor alpha and affects sensitivity of tamoxifen treatment in breast cancer. *Cancer Med* 2017; 6 (1): 275–87.
8. Berardi R, Morgese F, Santinelli A et al. Hormonal receptors in lung adenocarcinoma: expression and difference in outcome by sex. *Oncotarget* 2016; 7 (50): 82648–57. DOI: 10.18632/oncotarget.12244
9. Li W, Tse LA, Wang F. Prognostic value of estrogen receptors mRNA expression in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Steroids* 2015; 104: 1 29–36.
10. Li-Han Hsu, Nei-Min Chu, Shu-Huei Kao. Estrogen, Estrogen Receptor and Lung Cancer. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (8): 1713. DOI: 10.3390/ijms18081713
11. Liu CM, Chiu KL, Chen TS et al. Potential therapeutic benefit of combining gefitinib and tamoxifen for treating advanced lung adenocarcinoma. *Biomed Research International* 2015; 6: 42041. PMID 25692143. DOI: 10.1155/2015/642041
12. Skjefstad K, Grindstad T, Khanebkenari MR et al. Prognostic relevance of estrogen receptor alpha, beta and aromatase expression in non-small cell lung cancer. *Steroids* 2016; 113: 5–13. DOI: 10.1016/j.steroids.2016.05.008
13. Tanaka K, Shimizu K, Kakegawa S et al. Prognostic significance of aromatase and estrogen receptor beta expression in EGFR wild-type lung adenocarcinoma. *Am J Transl Res* 2016; 8: 81–97.

14. Kadota K, Eguchi T, Villena-Vargas J et al. Nuclear estrogen receptor- $\beta$  expression is an independent predictor of recurrence in male patients with pT1aN0 lung adenocarcinomas, and correlates with regulatory T-cell infiltration. *Oncotarget* 2015; 6 (29): 27505–18.
15. Lund-Iversen M, Scott H, Strøm EH et al. Expression of Estrogen Receptor- $\alpha$  and Survival in Advanced-stage Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res* 2018; 38 (4): 2261–9.
16. Pelekanou V, Anastasiou E, Bakogeorgou E et al. Estrogen receptor- $\alpha$  isoforms are the main estrogen receptors expressed in non-small cell lung carcinoma. 2018 Feb 15. pii: S0039-128X(18)30016-3. DOI: 10.1016/j.steroids.2018.01.008
17. Rodriguez-Lara V, Ignacio GS et al. Estrogen induces CXCR4 overexpression and CXCR4/CXCL12 pathway activation in lung adenocarcinoma cells in vitro. *Endocr Res* 2017; 42: 219–31.
18. Zbao L, Huang S, Mei S et al. Pharmacological activation of estrogen receptor beta augments innate immunity to suppress cancer metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115 (16): E3673–E3681. DOI: 10.1073/pnas.1803291115
19. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al. GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014.
20. Wu CT, Chang YL, Shib JY, Lee YC. The significance of estrogen receptor beta in 301 surgically treated non-small cell lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130 (4): 979–86.

**Сведения об авторах**

**Новиков Дмитрий Владимирович** – аспирант торакального отделения торакоабдоминального отд. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: dima-dima.000@mail.ru  
**Полоцкий Борис Евсеевич** – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. торакального отделения торакоабдоминального отд. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», засл. врач РФ  
**Богущ Татьяна Анатольевна** – д-р биол. наук, проф., вед. науч. сотр., рук. группы молекулярных маркеров опухолей лаб. экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», засл. деят. науки РФ  
**Давыдов Михаил Михайлович** – д-р мед. наук, зав. торакальным отделением торакоабдоминального отд. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»  
**Ахмедов Бахром Бахтиярович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. торакального отделения торакоабдоминального отд. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»  
**Ротобельская Лидия Евгеньевна** – науч. сотр. рентгенологического отделения группы медицинской кибернетики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»