

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
имени Н.Н. Блохина»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

*На правах рукописи*

**НОВИКОВ ДМИТРИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ**

**ЭКСПРЕССИЯ  $\alpha$  И  $\beta$  РЕЦЕПТОРОВ ЭСТРОГЕНОВ КАК ФАКТОР  
ПРОГНОЗА У РАДИКАЛЬНО ОПЕРИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С  
НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО**

14.01.12 – онкология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор

**Полоцкий Борис Евсеевич**

доктор биологических наук, профессор

**Богуш Татьяна Анатольевна**

МОСКВА — 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	11
1.1 Предпосылки рассмотрения рецепторов эстрогенов в качестве прогностического маркера .....	11
1.2 Биохимические механизмы действия рецепторов эстрогенов .....	12
1.3 Роль рецепторов эстрогенов в канцерогенезе .....	15
1.4 Влияние уровня экспрессии альфа рецепторов эстрогенов ( $\alpha$ РЭ) на прогноз и течение немелкоклеточного рака легкого .....	19
1.5 Влияние уровня экспрессии бета рецепторов эстрогенов ( $\beta$ РЭ) на прогноз и течение немелкоклеточного рака легкого .....	21
1.6 Рецепторы эстрогенов – потенциальная мишень в терапии злокачественных новообразований .....	27
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	32
2.1. Определение уровня экспрессии рецепторов эстрогенов методом проточной цитометрии.....	32
2.2. Получение одноклеточных суспензий из хирургических биопсийных образцов рака и окружающей нормальной ткани легкого .....	32
2.3. Иммунофлуоресцентный анализ экспрессии рецепторов эстрогенов с помощью проточной цитофлуориметрии.....	33
2.4. Метод проточной цитофлуориметрии .....	34
2.5. Преимущества иммунофлуоресцентного метода, ассоциированный с проточной цитофлуориметрией.....	35
2.6. Общая характеристика клинических наблюдений .....	36
2.7. Клинико-анатомические формы рака легкого и локализация опухоли .....	37
2.8. Характеристика хирургического лечения.....	38
2.9. Распределение больных в зависимости от стадии и распространенности процесса.....	39
2.10. Распределение больных в зависимости от морфологической формы опухолей	42
2.11. Распределение больных с учетом степени дифференцировки опухолей.....	43
2.12. Характеристика больных с учетом экспрессии рецепторов эстрогенов .....	45

2.13. Распределение больных по группам в зависимости от уровня экспрессии альфа рецепторов эстрогенов ( $\alpha$ РЭ) .....	48
2.14. Характеристика больных в зависимости от уровня экспрессии бета рецепторов эстрогенов ( $\beta$ РЭ) .....	55
2.15. Индекс массы тела (индекс Кетле).....	63
2.16. Характеристика больных в зависимости от проведения адъювантного лечения .....	67
2.17. Статистическая обработка данных.....	71
<b>ГЛАВА 3. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЛЕГКОГО В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ ЭСТРОГЕНОВ.</b>	
3.1. Прогностическая роль уровня экспрессии альфа рецепторов эстрогенов ( $\alpha$ РЭ)	74
3.1.2 Прогностическая роль в зависимости от уровня экспрессии бета рецепторов эстрогенов ( $\beta$ РЭ).....	76
3.2 Прогностическая роль уровня экспрессии рецепторов эстрогенов в зависимости от распространенности процесса .....	79
3.2.1 Прогностическая роль уровня экспрессии альфа рецепторов эстрогенов ( $\alpha$ РЭ) при локальном опухолевом процессе .....	79
3.2.2 Прогностическая роль уровня экспрессии бета рецепторов эстрогенов ( $\beta$ РЭ) при локальном опухолевом процессе.....	81
3.2.3 Прогностическая роль уровня экспрессии альфа рецепторов эстрогенов ( $\alpha$ РЭ) при местно-распространенном опухолевом процессе .....	83
3.2.4. Прогностическая роль уровня экспрессии бета рецепторов эстрогенов ( $\beta$ РЭ) при местно-распространенном опухолевом процессе.....	86
3.3 Анализ выживаемости пациентов в зависимости от пола и уровня экспрессии рецепторов эстрогенов.....	88
3.3.1. Прогностическая роль уровня экспрессии рецепторов эстрогенов у женщин .	88
3.3.2. Прогностическая роль уровня альфа экспрессии рецепторов эстрогенов ( $\alpha$ РЭ) у мужчин .....	92
3.3.3. Прогностическая роль уровня бета экспрессии рецепторов эстрогенов ( $\beta$ РЭ) у мужчин .....	94

3.4 Анализ выживаемости мужчин в зависимости от уровня экспрессии рецепторов эстрогенов и гистологической формы опухоли .....	97
3.4.1. Прогностическая роль уровня экспрессии рецепторов эстрогенов у мужчин с аденокарциномой.....	97
3.4.2 Прогностическая роль уровня экспрессии рецепторов эстрогенов у мужчин с плоскоклеточным раком легкого.....	102
3.5 Анализ выживаемости пациентов в зависимости от морфологической формы опухоли и уровня экспрессии рецепторов эстрогенов .....	109
3.5.1 Прогностическая роль уровня экспрессии бета рецепторов эстрогенов ( $\beta$ РЭ) у пациентов с аденокарциномой легкого.....	109
3.5.2 Прогностическая роль уровня экспрессии рецепторов эстрогенов у пациентов с плоскоклеточным раком легкого .....	111
3.6. Характеристика выживаемости в зависимости от комбинации обоих рецепторов.....	112
3.6.1. Анализ выживаемости у пациентов с низким уровнем экспрессии альфа рецепторов эстрогенов ( $\alpha$ РЭ) в зависимости от уровня экспрессии бета рецепторов эстрогенов ( $\beta$ РЭ).....	112
3.6.2. Анализ выживаемости у пациентов с высоким уровнем экспрессии альфа рецепторов эстрогенов в зависимости от уровня экспрессии бета рецепторов эстрогенов .....	115
3.6.3. Анализ выживаемости у пациентов с низким уровнем экспрессии бета рецепторов эстрогенов в зависимости от уровня экспрессии альфа рецепторов эстрогенов .....	117
3.6.4. Анализ выживаемости у пациентов с высоким уровнем экспрессии бета рецепторов эстрогенов в зависимости от уровня экспрессии альфа рецепторов эстрогенов .....	120
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	123
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	128
ВЫВОДЫ .....	132
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	134
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	135

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы и степень ее разработанности

Ежегодно в мире вновь регистрируется до 1,8 млн. случаев рака легкого и более миллиона (1,2 млн) умирает от этого заболевания [51, 64]. До 86% не переживают 5 лет с момента установления диагноза [64]. Россия занимает 3-е место в Европе по заболеваемости раком легкого среди мужчин и 17-е среди женщин; стандартизованные показатели составляют 71,0 и 15,5 на 100 тыс. соответственно [5,6]. Рак легкого чаще диагностируется у пациентов в возрасте 50–80 лет, реже в более молодом возрасте - в 9-14%.

В 2017 году в структуре онкологических заболеваний населения РФ злокачественные новообразования легких составили 10,2%, т.е. каждый 10-й пациент. У мужчин рак легкого занял 1-е место (17,8%) среди впервые диагностированных злокачественных новообразований, т.е. каждый 6-й. У женщин - 10-е место и составляет 3,8% в структуре онкопатологии [4, 34]. А всего в нашей стране в 2017 году зарегистрировано около 50 000 больных раком легкого. Более 2/3 из них с III В и IV стадией заболевания; всего не более 20% больных возможно было прооперировать. Лишь у 15% больных, на момент установления диагноза, очаг опухолевого роста определяется только в легких, у большинства больных имеются либо метастазы в регионарных лимфатических узлах (25%), либо в отдаленных органах (55%). При локализованных опухолях общая пятилетняя выживаемость составляет примерно 48%, а при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах – 18% [129].

Отмечается тенденция неуклонного роста заболеваемости, однако также прослеживается некоторая положительная динамика относительно смертности от этого заболевания. Если, к примеру, в 2005 году в США диагностировано 172570 больных (93000 мужчин, 79560 женщин) – 12,5%, и 163510 пациентов (90490 мужчин, 73020 женщин) – 29% умерли от этого заболевания [72]; то в 2015 году в США рак легкого зафиксирован у 221,2 тыс. — 13% от всех впервые выявленных

злокачественных новообразований, а смертность от этой патологии достигла 158,04 тысяч человек - 27% смертности от онкологических заболеваний [132].

Тем не менее, современные возможности наиболее радикального, хирургического лечения, неудовлетворительные результаты химиотерапии и высокая летальность делают необходимым поиск новых патогенетически обоснованных подходов к лечению и прогнозированию этого заболевания. В частности, к настоящему времени накоплено достаточно данных, которые свидетельствуют о вовлечении в патогенез рака легкого эстрогенов и их рецепторов. Показано, что эстрогены играют важную роль в возникновении и развитии немелкоклеточного рака легкого [12, 24,52, 98].

Стимуляция пролиферации и ее ингибирование клеток этой опухоли под воздействием эстрогенов соответственно реализуется только в клетках с экспрессией разных типов рецепторов эстрогенов [2,12,157,161].

Следовательно, понимание этих процессов и определение уровня экспрессии РЭ в опухолевых клетках, может послужить основой для разработки нового подхода к терапии рака легкого.

### **Цель исследования**

Определение прогностической значимости уровня экспрессии  $\alpha$  и  $\beta$  рецепторов эстрогенов в ткани немелкоклеточного рака легкого у радикально оперированных больных, как основы для последующей разработки тактики лечения антиэстрогенами.

### **Задачи исследования**

1. Количественно охарактеризовать показатели экспрессии и коэкспрессии  $\alpha$  и  $\beta$  рецепторов эстрогенов в ткани НМРЛ с помощью иммунофлуоресцентного метода, ассоциированного с проточной цитофлуориметрией.

2. Исследовать корреляцию количественных параметров экспрессии и коэкспрессии  $\alpha$  и  $\beta$  рецепторов эстрогенов с клинико-морфологическими

характеристиками заболевания (распространенность процесса, гистологический тип и дифференцировка опухоли, пол, возраст пациента и статус курения).

3. Оценить продолжительность безрецидивного периода, а также 3- и 5-летнюю общую выживаемость радикально оперированных больных НМРЛ и целесообразность проведения антиэстрогеновой терапии.

4. Определить значимость уровня экспрессии рецепторов эстрогенов в ткани немелкоклеточного рака легкого как фактора прогноза у радикально оперированных больных.

### **Научная новизна**

1. Все исследования проведены с помощью иммунофлуоресцентного метода, сопряженного с проточной цитофлуориметрией, который разработан и запатентован в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

2. Впервые на большом клиническом материале проведена количественная оценка показателей экспрессии и коэкспрессии  $\alpha$  и  $\beta$  рецепторов эстрогенов в ткани немелкоклеточного рака легкого.

3. Впервые исследована корреляция параметров экспрессии и коэкспрессии  $\alpha$  и  $\beta$  рецепторов эстрогенов в ткани НМРЛ, оперированных больных:

- с клинико-морфологическими характеристиками заболевания (распространенность процесса, гистологический тип и дифференцировка опухоли, пол, возраст пациента и статус курения);
- с продолжительностью безрецидивного течения болезни и выживаемостью пациентов.

4. Впервые определена значимость важнейших клеточных мишеней –  $\alpha$  и  $\beta$  рецепторов эстрогенов как факторов прогноза у больных, радикально оперированных по поводу немелкоклеточного рака легкого, с точки зрения течения болезни и обоснования целесообразности проведения адъювантной антиэстрогеновой терапии.

## **Теоретическая и практическая значимость**

Количественная оценка показателей экспрессии и коэкспрессии рецепторов эстрогенов разных типов –  $\alpha$  и  $\beta$  в ткани немелкоклеточного рака легкого расширила спектр молекулярно - биологических характеристик опухолей этой локализации, что представляет безусловный научный интерес.

Практическая значимость работы заключается в выявлении значимости новой молекулярной характеристики немелкоклеточного рака легкого, по сути таргетной мишени, – экспрессии  $\alpha$  и  $\beta$  РЭ, в прогнозе течения болезни. Теоретически обоснована целесообразность проведения адъювантной антиэстрогеновой терапии у определенной категории больных.

## **Методология и методы исследования**

В исследование включено 352 образца опухоли 176 больных НМРЛ, которым выполнены радикальные резекции легких в объёме лоб-, билоб- и пневмонэктомии в период с 2009 по 2015гг. в НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава.

В работе использовали методику приготовления одноклеточных суспензий из нативных хирургических образцов НМРЛ, разработанную и запатентованную в лаборатории медицинской химии НИИ ЭДиТО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Экспрессию  $\alpha$  и  $\beta$  РЭ оценивали с помощью количественного иммунофлуоресцентного метода с применением проточной цитофлуориметрии (проточный цитофлуориметр Navios, Beckman Coulter).

Контроль активности антител и корректности полученных результатов проводили при оценке экспрессии  $\alpha$  и  $\beta$  РЭ в клетках референсной культуры клеток рака молочной железы человека линии MCF7 при проведении каждого анализа.

Для обработки полученных результатов использовали программное обеспечение FlowJo и WinMDI 2.9 с применением статистического критерия

Колмогорова-Смирнова и «STATISTICA v6».

Для проведения иммунофлуоресцентного анализа использовали следующие реактивы: моноклональные антитела разных производителей к разным эпитопам  $\alpha$  РЭ и  $\beta$  РЭ; вторичные антитела, конъюгированные с разными флуорохромами, отличающимися по спектрам флуоресценции; специфический флуоресцентный краситель ДНК Hoechst, а также ряд других реактивов, необходимых для проведения иммунофлуоресцентного анализа и для обеспечения работы на проточном цитофлуориметре.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. РЭ ( $\alpha$  и  $\beta$ ) являются одной из биологических характеристик немелкоклеточного рака легкого. Частота экспрессии  $\beta$  РЭ составляет 99,0%, а  $\alpha$  РЭ 73,7%, их коэкспрессия 73,7% соответственно.

Уровень экспрессии  $\alpha$  РЭ в опухолевой ткани варьирует от 0% до 58%, а  $\beta$  РЭ от 0% до 79%. Уровень экспрессии  $\alpha$  и  $\beta$  РЭ самостоятельно не коррелирует с полом, возрастом, статусом курения, степенью дифференцировки, морфологической формой и распространенностью опухоли.

2.  $\beta$  РЭ может быть использован в качестве прогностического маркера у радикально оперированных мужчин с местно-распространенным плоскоклеточным раком легкого. Низкий уровень экспрессии характеризует лучшую, высокий - худшую выживаемость: 3-летняя выживаемость больных составила 80,0% и 53,0%, а 5-летняя — 65,0% и 31,0% соответственно ( $p=0,04$ ). Высокий уровень экспрессии  $\beta$  РЭ у мужчин с плоскоклеточным местно-распространенным раком легкого может рассматриваться как потенциальная мишень для антиэстрогеновой терапии.

3.  $\beta$  РЭ также может быть использован в качестве прогностического маркера у радикально оперированных больных с аденокарциномой легкого. Низкий уровень его экспрессии (по сравнению с высоким) характеризует лучшую 5 –летнюю выживаемость 43,0% и 15,0% соответственно ( $p=0,009$ ); и в последнем

случае может рассматриваться как потенциальная мишень для антиэстрогеновой терапии.

4. Уровень экспрессии  $\alpha$  РЭ у больных самостоятельно без учета  $\beta$  РЭ не влияет на прогноз течения болезни у радикально оперированных, так как достоверных различий выживаемости больных ни в одной из групп сравнения не получено.

5. В рамках коэкспрессии у пациентов с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ в сочетании с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ, возможно прогнозировать лучшую выживаемость (показатели 3-летней составили 96,3%, а 5-летней - 84,3%) по сравнению с больными, у которых оба рецептора показали низкий уровень экспрессии (77,0% и 50,6% соответственно,  $p=0,03$ ); и по сравнению с пациентами, у которых оба рецептора показали высокий уровень экспрессии (56,0% и 43,3% соответственно,  $p=0,003$ ).

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Большое число больных, включенных в исследование, длительный период наблюдения за больными, углубленный анализ исходов лечения, применение современных методов исследования и статистической обработки данных делают полученные результаты достоверными. Разработанные рекомендации апробированы и внедрены в клиническую практику в торакальном отделении торако-абдоминального отдела НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Предпосылки рассмотрения рецепторов эстрогенов в качестве прогностического маркера

Еще в начале XX века ряд исследователей, к числу которых принадлежал и Geschickter С.Ф., прослеживали связь между возникновением злокачественной опухоли, в частности рака молочной железы, с рецепторами эстрогенов [57]. Данное направление было продолжено, и уже к середине прошлого века были обнаружены многие эффекты эстрогенов, такие как стимуляция роста и функциональной регуляции репродуктивной системы у женщин. Однако, биохимические механизмы, вызывающие реализацию данных эффектов, стали понятны после того, как в 1958 г. Jensen E.V. впервые обнаружил рецепторы, определяющие клеточное действие эстрогенов [73, 74].

Стероидные гормоны влияют на нормальные физиологические процессы, репродуктивную функцию и поведение путем взаимодействия с рецепторами, регулируя тем самым процессы роста и дифференцировки клеток.

При дальнейшем изучении физиологических эффектов были получены данные о том, что возникновение и прогрессия опухоли во многом связаны со структурными особенностями и мутациями клеточного генома [76,157]. Современные данные биологии и генетики опухолей нашли объяснение факторам риска, связанным с развитием РЛ, а их лучшее понимание может помочь в выяснении особенностей прогрессии заболевания.

Считается, что курение табака является основной причиной рака легких, но в течение последних десятилетий отмечается увеличение числа пациентов, не имеющих отношения к курению, а также среди женщин.

Эстрогены реализуют свои физиологические эффекты в тканях мишенях двумя видами ядерного рецептора, таких как рецепторы эстрогенов альфа ( $\alpha$  РЭ), которые были открыты в конце 50-х годов XX века, и бета ( $\beta$  РЭ) – обнаруженные гораздо позже. В течение почти 40 лет выявленные  $\alpha$  РЭ считались единственными, что не позволяло объяснить, почему ткани, не экспрессирующие

$\alpha$  РЭ, тем не менее реагируют на эстрогены и это объясняли непрямым действием. К таким тканям отнесли головной мозг и предстательную железу [13,162]. Только  $\beta$  РЭ, обнаруженные в 1996г, объяснили чувствительность к эстрогенам этих органов.

Исследования различных опухолевых заболеваний, в первую очередь рака молочной железы и рака эндометрия, продемонстрировали прогностическое значение рецепторов эстрогенов [89]. Кроме того, эпидемиологические исследования показали, что заболеваемость раком легких ниже у женщин по сравнению с мужчинами того же возраста [4]. И было высказано предположение, что это связано с уменьшением риска развития рака легких у женщин за счет применения заместительной гормональной терапии, которая подавляет развитие рака легких [87].

В гормонально чувствительных тканях молочной железы и яичников эстрогены регулируют транскрипцию необходимых генов через воздействие на  $\alpha$  или  $\beta$  рецепторы эстрогенов.

Некоторые исследователи еще в 1985 году считали рак легких гормон-зависимой опухолью [23, 126]. Впоследствии было установлено, что уровень экспрессии  $\beta$  рецепторов эстрогенов при раке легкого был значительно выше по сравнению с таковым у здоровых лиц, и что уровни экспрессии были тесно связаны с прогнозом [12,147]. Половые стероидные гормоны, опосредуя свои эффекты при помощи рецепторов эстрогенов, играют важную роль, но до сих пор недооценивается их значение в патогенезе НМРЛ. По данным разных авторов  $\beta$  РЭ-экспрессируют около 60–80% опухолей [1, 137, 161,80]. Существует мнение, что заместительная гормональная терапия увеличивает риск развития опухолей легких [160].

## **1.2 Биохимические механизмы действия рецепторов эстрогенов**

Основные эффекты, которые вызывают эстрогены, преимущественно связываясь с рецепторами двух типов –  $\alpha$  РЭ и  $\beta$  РЭ, это регулирование ряда

важных биологических процессов, таких как клеточная пролиферация, дифференцировка, апоптоз, воспаление и обмен веществ [124].

Более подробно остановимся на механизме клеточного действия эстрогенов. По данным последних исследований ответ клетки на стимуляцию эстрогенами зависит от соотношения  $\alpha$  и  $\beta$  РЭ, экспрессированных в ней. Аномальное соотношение разных типов РЭ может привести к малигнизации ткани [116]. По этой причине РЭ можно рассматривать как прогностический фактор канцерогенеза.

На экспрессию генов РЭ могут влиять различные факторы (в том числе уровень циркулирующих в организме эстрогенов), однако ведущая роль принадлежит статусу метилирования CpG-сайтов промотера гена. Активность метилтрансферазы приводит к гиперметилированию этих участков и подавлению экспрессии генов. И наоборот, присутствие специфических транскрипционных факторов способствует гипометилированию промотера, транскрипции, выходу м-РНК из ядра и их транспорту в эндоплазматический ретикулум, где происходит синтез и созревание рецепторов. Во время выхода из ядра м-РНК РЭ могут атаковаться микро-РНК (микро-РНК-22, 222, 206, 221 для  $\alpha$  РЭ и микро-РНК-92 для  $\beta$  РЭ), которые присоединяются к 3'-нетранслируемой области молекулы и приводят к ее деградации. Еще один способ регуляции количества РЭ в клетке, осуществляющийся уже на посттрансляционном уровне, – полиубиквитинирование и протеосомная деградация белка. Этот процесс лежит в основе наблюдаемого несоответствия между уровнями м-РНК и белка РЭ в клетке.

Находясь в цитоплазме, зрелые РЭ участвуют в различных сигнальных каскадах. Поскольку РЭ принадлежат к семейству ядерных рецепторов, для них характерен классический сигнальный путь, который сводится к прямому связыванию димеров РЭ с ДНК регулируемых генов и привлечением молекул корегуляторов к сайту транскрипции. Взаимодействие РЭ с промоторами целевых генов инициирует ядерный эстрогеновый сигналинг, в котором  $\beta$  РЭ проявляют себя как более слабые активаторы транскрипции по сравнению с  $\alpha$  РЭ [146].

Однако, РЭ способны взаимодействовать и с другими транскрипционными факторами (AP-1, SP-1) на промоторе регулируемых генов, обеспечивая тем самым непрямою активацию генной экспрессии. В англоязычной литературе этот процесс получил название «transcription factors cross-talk».

Ранее было показано, что экспрессия РЭ, располагающихся в эндоплазматическом ретикулуме (связанных с G-белком), выше в различных типах тканей рака легкого, включая аденокарциному, плоскоклеточный рак и крупноклеточный рак, по сравнению с нормальной легочной тканью. Избыточная экспрессия GPER1 при раке легкого может отражать защитный механизм, направленный против гиперпролиферации раковых клеток, выражающийся в антипролиферативном или проапоптотическом эффектах [71].

Третьим путем РЭ-сигналинга является негеномный механизм. Этот путь включает активацию нижележащих сигнальных каскадов посредством связывания РЭ со вторичными мессенджерами, что приводит к очень быстрым физиологическим ответам клетки на действие эстрогенов. Кроме того, стимуляция клетки различными факторами роста, также как и реализация многих других сигнальных путей, сопровождается работой киназ, которые могут фосфорилировать (и тем самым активировать) РЭ.

Еще один тип РЭ-сигналинга не связан с реализацией эффектов эстрогенов. В этом случае РЭ локализуются в непосредственной близости к цитоплазматической мембране и, после связывания с лигандами, ассоциируются с рецепторами различных ростовых факторов, стимулируя соответствующие сигнальные пути [163].

Установлено, что  $\beta$  РЭ подтипа бета-2, бета-3, бета-4 и бета-5 не участвуют в проведении эстрогенового сигнала напрямую. Полагают, что изучение их экспрессии, внутриклеточной и тканевой локализации поможет прояснить функцию этих изоформ, которая до сих пор точно не установлена. Существует ряд предположений, согласно которым усеченные формы  $\beta$  РЭ участвуют в регуляции эстрогенового сигналинга путем взаимодействия с  $\alpha$  РЭ и  $\beta$ -1 РЭ. Так,  $\beta$ -2 и  $\beta$ -5 РЭ

могут выступать в роли антагонистов  $\alpha$  или  $\beta$ -1 РЭ за счет образования гетеродимеров с полноразмерными формами [92].

Резюмируя клеточные эффекты эстрогенов, можно сделать вывод, что рецепторы эстрогенов влияют на определенные функции клеток в ответ на связывание лиганда или лиганд-независимым способом.

### **1.3 Роль рецепторов эстрогенов в канцерогенезе**

Необходимое для физиологии нормальных тканей воздействие эстрогенов может также активизировать канцерогенез. Эстрогены стимулируют пролиферацию эстроген-зависимых опухолей. Воздействие эстрогенов приводит к росту опухоли, вовлекает активацию генов раннего реагирования, продвигая синтез ДНК и деление клеток. Также эстрогены влияют на пролиферацию клеток путем регулирования клеточного цикла, продуктов регуляторного гена и факторов роста, стимулируют экспрессию факторов роста, таких как EGF и трансформирующий фактор роста-альфа, способствуя тем самым пролиферации клеток. [41,49]. Исследования *in vitro* подтвердили, что клетки НМРЛ отвечают на воздействие эстрогенов и антиэстрогенов, вызывая эндогенную экспрессию генов. Есть несколько вариантов лекарственного лечения пациентов с немелкоклеточным раком легких. Некоторые исследователи предположили, что гормональная терапия может стать в перспективе новой стратегией лечения НМРЛ [2,100]. Эстрогены способствуют миграции клеток через активацию  $\beta$  РЭ. В дополнение к пролиферации клеток, миграции клеток и деградации внеклеточного матрикса являются важными шагами в опухолевой прогрессии. Следовательно, эстрогены отрицательно влияют на прогноз у больных раком легких [45]. Изучение прогностической роли РЭ при раке легкого создает теоретическую базу для формулирования новых стратегий в лечении этого заболевания. Обнаружено, что эстрогены значительно повышали клеточную пролиферацию, в то время как тамоксифен или ралоксифен, наоборот, ингибировали этот процесс [49, 152, 162].

Помимо этих механизмов,  $\beta$  РЭ может играть определенную роль в возникновении и развитии рака легких путем взаимодействия эстрогенов с инсулиноподобным фактором роста. [144].

В ряде клинических исследований показано, что эстрогены способствуют развитию рака легкого. Женщины, принимающие эстрогены в рамках гормонозаместительной терапии, подвержены повышенному риску развития рака легкого, главным образом аденокарциномы. Авторы установили также, что раннее (до 40 лет включительно) наступление менопаузы ассоциировано со снижением риска возникновения аденокарциномы легкого [103]. Результаты другого исследования подтвердили эти данные и показали, что гормонозаместительная терапия эстрогенами ухудшает показатели выживаемости у женщин, больных раком легкого [84]. Имеются интересные сведения о том, что при адъювантной терапии рака молочной железы антиэстрогенами (в большинстве случаев применялся тамоксифен) значительно снижается риск развития метастатического рака легкого. А у заболевших снижается смертность от рака легкого, возникшего у больных раком молочной железы, на фоне приема антиэстрогенов [119].

Связь эстрогенов с развитием немелкоклеточного рака легкого была доказана в японских исследованиях с участием некурящих женщин. Эпидемиологические исследования показали, что заболеваемость раком легких ниже у женщин по сравнению с мужчинами одного и того же возраста [46]. Кроме того, высказано предположение, что лечение заместительной гормональной терапией у женщин увеличивало риск развития и прогрессирование рака легких [106].

Было зарегистрировано, что эстрогены и их сигнальные пути могут побудить эпителиально-мезенхимальный переход и играют решающую роль в канцерогенезе [26].

Ren J. et al. [121] исследовали роль эстрогенов в иммунном надзоре опухолевой микросреды и обнаружили, что м-РНК в линии клеток аденокарциномы легких активируется эстрадиолом. Показана регулирующая роль

эстрадиола посредством усиления экспрессии ADAM17. Это в свою очередь приводило к подавлению рецептора на поверхности клеток NK92 и тем самым снижало цитотоксическую активность НК-клеток. Обнаружена корреляция между концентрацией эстрадиола и экспрессией стресс-индуцированными молекулами (MICA/B) в опухолевых тканях больных НМРЛ. Белковые формы MICA/B поверхностного белка участвуют в функции разных иммунных ответов. Эти молекулы отсутствуют в большинстве клеток и тканей, но могут присутствовать при вирусных и бактериальных инфекциях, и часто обнаруживаются в эпителиальных опухолях.

Проанализировав влияние рецепторов эстрогенов на увеличение эстрадиола, индуцированное MICA и MICB, было обнаружено, что тамоксифен может блокировать увеличение эстрадиола-индуцированной экспрессии м-РНК MICA, но не оказывает никакого влияния на экспрессию MICB. Такие эффекты тамоксифена могут быть связаны с его взаимодействием с рецепторами эстрогенов. Тамоксифен может связываться с РЭ с образованием комплекса, который может положительно регулировать экспрессию РЭ ВВ2,30 и сигнализацию РЭ ВВ2, что повышает экспрессию MICB [53].

Интересны результаты рандомизированного исследования, в котором участвовали более 350 мужчин. Цель состояла в том, чтобы оценить влияние эстрогена на риск сердечно-сосудистых патологий. Несмотря на снижение риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний в группе пациентов, получавших эстроген, гормональную терапию прервали из-за увеличения заболеваемости раком легкого в этой группе по сравнению с плацебо [17].

Кроме того, два рандомизированных проспективных исследования выявили, что заместительная гормональная терапия с использованием эстрогенов и прогестина увеличивает заболеваемость и смертность от рака легких у женщин в постменопаузе [39,142]. Тем не менее, подобное исследование с эстрогенами само по себе не указывает на повышение смертности от рака легких женщин [124]. Выяснилось, что выживаемость пожилых пациенток (менопаузальный период) выше, чем более молодых. По данным клинического исследования SWOG

однолетняя выживаемость женщин старше 70 лет составляет 34%, тогда как у женщин моложе 45 лет этот показатель равен 11%. Необходимо дальнейшее четкое понимание связи риска возникновения рака легкого с полом, факторами окружающей среды и генетическими факторами.

Hsu L.H. et al. [94] оценивали влияние рецепторов эстрогенов на прогноз при аденокарциноме легких, а также влияние эстрогенов на миграцию клеток рака легких, у 1434 пациентов с немелкоклеточным раком легкого в период с января 2002г. по декабрь 2012г. Обнаружено, что у некурящих пациенток с аденокарциномой легкого в пременопаузе диагностировали более поздние стадии заболевания. А пожилые женщины с таким же гистологическим типом рака имели лучшие результаты выживаемости, даже при сравнении их с мужчинами. Что объяснялось кумуляцией неблагоприятных последствий курения у мужчин пожилого возраста и снижением действия эстрогенов у женщин в постменопаузе. Преобладающими рецепторами эстрогенов в линиях клеток рака легких были  $\beta$ . Результаты свидетельствуют о том, что эстрогены негативно влияют на прогноз у больных с аденокарциномой легких. Эстрогены и их рецепторы могут являться прогностическим фактором и терапевтической мишенью при раке легкого. Антагонист РЭ может стать новым эффективным средством для лечения больных с аденокарциномой легкого и альтернативным лечением для пациентов с приобретенной устойчивостью к EGFR –антагонистам [41, 84].

Ding X. et al. определили, что эстрогены играют важную роль в возникновении, развитии и метастазировании рака легких. По его данным обнаружено, что уровень эстрогенов в опухолевой ткани рака легкого был в 2,2 раза выше, чем в неизменной ткани легкого [45].

РЭ экспрессируются в опухоли легкого, и не проявляют повышенной активности в здоровых тканях легочной паренхимы [17, 70]. Это может указывать на связь между выраженностью продукции РЭ и возникновением рака, и предоставить возможность для разработки новых противоопухолевых средств. РЭ включают  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  РЭ. Тип  $\beta$  наиболее часто выражен при раке легкого и тесно связан с прогнозом [47].

Как правило, не прослеживается статистически достоверной корреляции между гистологическим типом опухоли и наличием экспрессии рецепторов эстрогенов [136, 137, 153]. Однако некоторые авторы указывают на большую частоту выявления  $\alpha$  РЭ [86, 116,137] в ткани аденокарцином, чем при плоскоклеточном раке легкого. По результатам большинства исследований, частота экспрессии и внутриклеточная локализация РЭ в ткани НМРЛ не коррелирует с полом больных [47,59,137].

#### **1.4 Влияние уровня экспрессии альфа рецепторов эстрогенов ( $\alpha$ РЭ) на прогноз и течение немелкоклеточного рака легкого**

Хорошо известно, что экспрессия  $\alpha$  РЭ является прогностическим маркером при раке молочной железы [89]. Сведения о содержании  $\alpha$  РЭ в опухолевой ткани НМРЛ противоречивы: по разным данным,  $\alpha$  (РЭ) - позитивными являются от 0 до 75% опухолей [35,48,88]. В одной из работ показана большая встречаемость м-РНК  $\alpha$  РЭ в опухолевой ткани у женщин по сравнению с мужчинами (85% и 15%), соответственно [69], а в другой — более частое выявление ядерной локализации  $\alpha$  РЭ в опухолях женщин по сравнению с мужчинами [137]. В 2005 году авторы впервые предложили РЭ в качестве потенциального прогностического фактора при НМРЛ. В этом исследовании обнаружено, что цитоплазматические  $\alpha$  РЭ были предикторами выживаемости больных НМРЛ [95].

В отличие от рака молочной железы, экспрессия  $\alpha$  РЭ в клетках немелкоклеточного рака легких в основном наблюдается в цитоплазме, и их обнаружение связано с неблагоприятным прогнозом. Однако, Brueckl W.M. et al. придерживаются противоположной точки зрения [28]. Они сообщили, что высокий уровень экспрессии  $\alpha$  РЭ является положительным прогностическим фактором. Но у больных с высоким уровнем экспрессии в опухолях не было никакой пользы от адъювантной химиотерапии.

Atmаса A. et al. показали, что экспрессия м-РНК  $\alpha$  РЭ была независимым прогностическим фактором при метастатическом НМРЛ [18]. Это мнение разделяют и Rouquette I. et al., которые также считают, что  $\alpha$  РЭ являются

фактором лучшего прогноза при НМРЛ [125]. В их работе, в отличие от других,  $\alpha$  РЭ были обнаружены в ядре. В последнее время Mauro L.V. et al. сообщили о том, что ядерная экспрессия  $\alpha$  РЭ снижается с возрастом. Тем не менее, остается неясным, является ли снижение ядерных  $\alpha$  РЭ, связанное с возрастом, прогностическим фактором при НМРЛ. Цитоплазматические  $\alpha$  РЭ в НМРЛ являются одним из типов рецепторов и могут быть связаны с негеномной сигнализацией. Но до сих пор неясно это влияние цитоплазматических или ядерных  $\alpha$  РЭ. Таким образом, многие вопросы о роли  $\alpha$  РЭ в НМРЛ остаются без ответа [104].

В исследовании Liu C.M. et al. было обнаружено, что наличие  $\alpha$  РЭ связано с низкой общей выживаемостью. Однако показано, что экспрессия локализованного  $\beta$  РЭ в ядре не была связана с высокой выживаемостью, а наличие  $\beta$  РЭ в цитоплазме коррелировало с хорошим прогнозом [97].

В исследованиях Kadota K. et al. выявлена связь ассоциаций  $\alpha$  РЭ и рецепторов прогестерона с рецидивом заболевания и общей выживаемостью у всех пациентов [75]. Выявление экспрессии  $\alpha$  РЭ в ядре не было связано с риском рецидива. У больных с размером опухоли до 2,0 см (pT1a), 5-летняя выживаемость при наличии  $\alpha$  РЭ в ядре была значительно выше, чем у пациентов, ядра опухолевых клеток которых не имели  $\alpha$  РЭ. При анализе групп пациентов с T1a, после сублобарных резекций и лобэктомий, исключая клиновидные резекции как явно паллиативные вмешательства, 5-летний показатель выживаемости при опухолях, ядра клеток которых были  $\alpha$  (РЭ)-позитивны, был еще выше, чем у больных с  $\alpha$  (РЭ)-негативными опухолями. Среди пациентов pT1a, перенесших только лобэктомию, 5-летняя выживаемость с  $\alpha$  (РЭ)-позитивными опухолями была несколько выше, чем у больных с  $\alpha$  (РЭ)-отрицательными опухолями. А вот цитоплазматические  $\alpha$  РЭ не были связаны с риском рецидива.

### **1.5 Влияние уровня экспрессии бета рецепторов эстрогенов ( $\beta$ РЭ) на прогноз и течение немелкоклеточного рака легкого**

Сейчас  $\beta$  РЭ вызывают не только научный, но и практический интерес в клинической онкологии. Это также обусловлено и их тканеспецифической локализацией. Экспрессированы  $\beta$  РЭ не только в тканях репродуктивных органов мужчин и женщин, но и в таких органах как легкое, мочевой пузырь, сердце, почки, надпочечники, тимус, гипофиз, гипоталамус и кожа. Причем их наличие все чаще связывают с течением опухолевых патологий этих органов, а сами  $\beta$  РЭ расцениваются как важный прогностический маркер [20,30,55,83,113]. Также  $\beta$  РЭ определяются не только при раке легкого, но и в здоровой ткани легких (в пневмоцитах, в бронхиальных эпителиальных клетках), где они необходимы для процессов пролиферации [26,160]. Mehrad M. et al. обнаружили роль РЭ в патогенезе хронической пневмонии [105]. В настоящее время принято считать, что эстрогены имеют отношение к гомеостазу легких и могут играть определенную роль в иницировании и поддержании роста НМРЛ [33].

Первый же доклад о наличии  $\beta$  РЭ при НМРЛ принадлежит Omoto, Y. et al., которые в 2001 г. отмечали, что они выражены не только в карциномах легких, но и в нормальной легочной ткани [112]. Авторы также показали, что аденокарциномы содержат значительно больше  $\beta$  РЭ, чем плоскоклеточный рак. В литературе, посвященной экспрессии  $\beta$  РЭ в ткани НМРЛ, также нет единого мнения, однако, в целом  $\beta$  РЭ являются преобладающим подтипом в опухолевой ткани, располагаясь как внутри, так и вне ядра клетки. Местом же преимущественной локализации является ядро, что подтверждают некоторые исследования [98, 153, 162].

По данным различных исследований при немелкоклеточном раке легкого  $\beta$  РЭ экспрессируют до 75% опухолей [2, 48, 95]. Интересные результаты опубликованы Rouquette I. et al., которые обнаруживают  $\alpha$  и  $\beta$  РЭ при НМРЛ как у мужчин, так и у женщин. Причем у женщин обе формы рецепторов встречались

чаще. По данным авторов экспрессия  $\alpha$  РЭ связана с лучшей безрецидивной выживаемостью у пациентов независимо от пола [125].

В 2005 г. Wu C.T. et al. проводили исследование у 301 пациента, которые не получали лечение в неоадьювантном режиме. Высокая или средняя интенсивность экспрессии  $\beta$  РЭ в ядре была выявлена у 138 (45,8%); остальные 163 (54,2%) пациента характеризовались или полным отсутствием специфического окрашивания в ядре или оно не достигало 50%. Сверхэкспрессия  $\beta$  РЭ встречалась чаще в опухолях у некурящих пациентов (53,5%), чем у курильщиков (36,6%,  $p = 0,004$ ). Среди некурящих экспрессия  $\beta$  РЭ была выражена больше у женщин (58,3%), чем у мужчин (40,9%), и эта разница была статистически значимой ( $p < 0,05$ ). Как при плоскоклеточном раке, так и при аденокарциноме (включая бронхиолоальвеолярный рак), сверхэкспрессия  $\beta$  РЭ наблюдалась преимущественно в хорошо дифференцированных опухолях ( $p < 0,001$ ).

При оценке пациентов по стадиям, при I стадии заболевания прогностической роли  $\beta$  РЭ не обнаружили. Однако, при оценке течения заболевания у 187 пациентов II и III стадии рака легкого обнаружено, что при опухолях II стадии с низкой степенью дифференцировки, у некурящих пациентов, без сосудистой инвазии, размерами до 3 см, а также с высокой экспрессией  $\beta$  РЭ характеризовались более благоприятным прогнозом. В результате исследования,  $\beta$  РЭ впервые были признаны благоприятным маркером течения НМРЛ [152].

Нет однозначного ответа на вопрос о прогностической роли РЭ при НМРЛ. Большинство исследований показали, что экспрессия  $\beta$  РЭ в ядре клеток ассоциируется с лучшим прогнозом при раке легких [60, 68, 99, 146], особенно у мужчин [99, 146]. Тем не менее, другие авторы сообщили о неблагоприятном прогностическом значении экспрессии  $\beta$  РЭ и в ядре, и в цитоплазме опухолевых клеток рака легкого [42, 44, 54, 123].

Было установлено, что уровень экспрессии  $\beta$  РЭ в аденокарциноме значительно выше, чем при плоскоклеточном раке [122], у большинства женщин с

НМРЛ выявлена аденокарцинома, что закономерно приводит к большей экспрессии  $\beta$  РЭ у них по сравнению с мужчинами.

Тем не менее, альтернативные исследования выявили, что  $\beta$  РЭ также демонстрируют высокий уровень экспрессии у мужчин, больных раком легкого [139]. Ряд авторов отмечают более высокую экспрессию  $\beta$  РЭ у мужчин по сравнению с женщинами [122, 125], и что никакой связи между выраженностью  $\beta$  РЭ и полом больного немелкоклеточным раком легкого не существует [108].

Таким образом, наличие взаимосвязи между выраженностью экспрессии  $\beta$  РЭ и полом пациентов являются субъективным и при более тщательном изучении неубедительными. В исследовании He Y.F. et al., было установлено, что экспрессия  $\beta$  РЭ была выше при аденокарциноме по сравнению с плоскоклеточным раком и у женщин, и у мужчин. Однако, это различие не было статистически значимым ( $p > 0,05$ ) и это может свидетельствовать о том, что пол и тип опухоли не связаны с уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ [62].

Большинство исследователей показывают, что наличие  $\beta$  РЭ в ядре являются фактором лучшего прогноза при НМРЛ [38, 44, 48, 101, 113]. При высоких уровнях экспрессии рецепторов  $\beta$  при НМРЛ, выявляли низкий уровень дикого типа  $\alpha$  РЭ в ядре. Полагают, что  $\beta$  РЭ доминируют в сигнале эстрогенов в ткани НМРЛ.

По данным Stabile L.P. et al. наличие  $\beta$  РЭ в цитоплазме связан с неблагоприятным прогнозом. Интересно, присутствие как  $\alpha$  так и  $\beta$  РЭ в цитоплазме связывают с плохим прогнозом при НМРЛ. Возможно, это связано с негеномным действием РЭ [141]. К подобным выводам приходит и Ding X. et al., изучавшие  $\beta$  РЭ с учетом мутационной нагрузки рака легкого. Опухоли с экспрессией  $\beta$  РЭ в ядре клеток ассоциировались с более высокой их степенью дифференцировки. Пациенты, у которых определялась положительная экспрессия  $\beta$  РЭ в цитоплазме, имели худшие показатели выживаемости и сложнее поддавались специфическому лечению [44].

Есть данные указывающие, что  $\alpha$  РЭ демонстрируют 95% гомологичной идентичности  $\beta$  РЭ, однако, иммуногистохимические результаты показывают, что

$\alpha$  РЭ в основном расположены в цитоплазме, в то время как  $\beta$  РЭ в основном расположены в ядре клетки рака легкого, и эстрогены индуцируют пролиферацию в основном посредством взаимодействия с  $\beta$  рецепторами [63].

Однако, некоторые исследователи считают, что высокая экспрессия  $\beta$  РЭ, в отличие от  $\alpha$  РЭ, наблюдалась больше в цитоплазме, чем в ядре клеток НМРЛ [61, 86,159]. Но есть авторы, которые говорят о примерно равномерном распределении рецепторов и в ядре, и в цитоплазме [98,109].

Экспрессия  $\beta$  РЭ в ядре обнаруживается в 31–84% случаев НМРЛ [48,98], в цитоплазме — в 10–100% образцов опухолевой ткани [109,137]. В среднем (без детализации внутриклеточной локализации)  $\beta$  РЭ выявляются в 70% опухолей [15,86].

В целом, независимо от пола экспрессия  $\beta$  РЭ в ткани НМРЛ, без учета их внутриклеточной локализации, прогнозирует более благоприятное течение болезни в сравнении с группой больных, в опухолях которых  $\beta$  РЭ отсутствуют [96,153]. Также благоприятным прогнозом при НМРЛ характеризуется наличие в ядрах именно  $\beta$  РЭ [38, 48, 98, 110,153]. Отсутствие ЭР $\beta$  является независимым фактором, определяющим плохой прогноз при НМРЛ, так же, как и наличие цитоплазматических  $\alpha$  РЭ характеризует опухоль как крайне агрессивную, которая не реагирует на антагонист эстрогенов - тамоксифен [38].

В эксперименте на линиях клеток рака легкого воздействие эстрогенов на  $\beta$  РЭ повышало способность опухоли к метастазированию [50].

По мнению Nose N. et al., Słowikowski B.K. et al. исчезновение  $\beta$  РЭ можно трактовать как один из первых звеньев канцерогенеза и прогрессии опухоли. У пациентов с мутацией EGFR наличие  $\beta$  РЭ в ядре опухолевой клетки улучшает показатели безрецидивной выживаемости, в это время наличие  $\alpha$  РЭ в цитоплазме коррелируется с худшей безрецидивной выживаемостью [110,137].

Нет единого мнения о прогностической роли  $\beta$  РЭ в зависимости от пола пациентов. Одни исследователи считают, что наличие  $\beta$  РЭ позволяет прогнозировать более благоприятный исход НМРЛ только у мужчин [38, 54]. Так как при этом отмечена лучшая выживаемость по сравнению с теми, чьи

опухолевые клетки не экспрессируют  $\beta$  РЭ. У женщин такие закономерности оказались статистически недостоверными [98].

Другие демонстрируют следующие выводы: у женщин с  $\beta$  (РЭ) - негативными опухолями определяется незначительное увеличение общей выживаемости по сравнению с  $\beta$  (РЭ)-позитивными опухолями. Тогда как пациенты-мужчины с  $\beta$  (РЭ)-позитивным НМРЛ демонстрировали существенное увеличение выживаемости – более 15 лет [48].

Прогностическая значимость основной изоформы РЭ –  $\beta$ -1 – при НМРЛ тоже подвергалась анализу. Наличие  $\beta$ -1 РЭ в клетках высокодифференцированной опухоли сочетается с благоприятным прогнозом [153]. Их прогностическая роль была подтверждена многими исследователями у пациентов мужчин, однако, у женщин при экспрессии основного изомера  $\beta$ -1 РЭ отмечен худший прогноз заболевания, а при его отсутствии увеличение общей выживаемости [38, 48, 98, 110, 111, 137, 141].

Существует представление, что биологически значимыми являются лишь цитоплазматические  $\beta$ -1 рецепторы [149]. Суперэкспрессия которых негативно влияет на выживаемость пациентов с НМРЛ и сокращает безрецидивный период [141]. Согласно исследованиям, проведенным Nose N. et al., опухоли с высокой экспрессией  $\beta$ -1 РЭ в цитоплазме связаны с агрессивным течением болезни [110]. Однако существует и другое мнение, сформулированное в 2009 году, Raso M.G. et al., что именно присутствие  $\beta$ -1 РЭ в ядре, а не в цитоплазме, коррелирует с более низкой безрецидивной выживаемостью [120].

Также видим прямо противоположные выводы разных исследователей о прогностической роли разных изоформ  $\beta$  РЭ. Karlsson C. et al. считают, что наличие изоформы  $\beta$ -1 РЭ в опухоли связано с благоприятным течением аденокарциномы легкого [78].

В то время как Sethi S. et al. связывают наличие  $\beta$ -1 РЭ в клетках с худшим прогнозом течения аденокарциномы легкого среди женщин [130]. Понятно, что прогностическую роль различных изоформ  $\beta$  рецепторов еще только предстоит установить.

Наряду со всеми указанными выше работами существуют исследования, в которых не удалось обнаружить какого-либо прогностического значения  $\beta$ -1 РЭ [141].

Nikolos F. et al. в своей работе показали, что увеличение количества в клетках НМРЛ  $\beta$ -1 РЭ повышает их чувствительность к химиотерапии доксорубицином и этопозидом. Тем самым, исследователи продемонстрировали прогностическое значение рецепторов в лекарственном лечении опухоли и потенциально лучший эффект от химиотерапии с использованием лигандов РЭ [109].

В исследовании Siegfried J.M. et al. обнаружили, что у пациентов НМРЛ с метастазами в костях  $\beta$  РЭ определяются чаще, чем у пациентов без метастазов. Дополнительные анализы, позволили установить, что экспрессия  $\beta$  РЭ не была связана с возрастом, полом, патологическим типом, количеством метастазов в костях и других органах, или уровнем в сыворотке ALK [133]. Опухоли, экспрессирующие  $\beta$  РЭ, и аденокарцинома с солитарным метастазом в костях были независимыми прогностическими факторами для большинства пациентов, и могут быть использованы в качестве прогностических показателей для оценки выживаемости пациентов с немелкоклеточным раком легких, имеющих метастазы в костях на момент постановки диагноза. Из-за плохого прогноза у данной категории больных, необходимы дополнительные исследования, касающиеся экспрессии  $\beta$  РЭ и эффективности гормональной терапии.

Очень немногочисленны исследования, посвященные анализу  $\beta$  РЭ, находящихся в митохондриях. Интересна работа Xie Q. et al., где были исследованы  $\beta$  РЭ митохондриальной локализации в линиях клеток A549 и 201T немелкоклеточного рака легкого с помощью иммунофлуоресценции. Оценивались изменения апоптоза клеток с митохондриальной экспрессией  $\beta$  РЭ после лечения цисплатином, а также взаимодействие митохондриальных  $\beta$  РЭ с проапоптотическим белком с помощью иммунопреципитации. Было обнаружено, что цисплатин снижает высокую экспрессию  $\beta$  РЭ и увеличивает активность проапоптотического белка. Однако митохондриальные  $\beta$  РЭ могут подавлять

апоптоз клеток немелкоклеточного рака легких, вызванный цисплатином. Принимая во внимание такую роль митохондриальных  $\beta$  РЭ, их можно использовать в качестве новой терапевтической мишени для лечения немелкоклеточного рака легкого [153].

Отсутствие экспрессии  $\beta$  РЭ является плохим прогностическим признаком. В частности, отсутствие  $\beta$  РЭ может служить маркером для выявления пациентов с высоким риском, даже на ранней клинической стадии I [162]. Ряд исследований подтверждают выбор  $\beta$  РЭ в качестве возможного прогностического биомаркера.

### **1.6 Рецепторы эстрогенов – потенциальная мишень в терапии злокачественных новообразований**

Показано, что при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) РЭ являются не только прогностическими маркерами течения болезни, но и мишенью действия антиэстрогенов [2, 48]. Известно, что эстрогены играют роль и в физиологических процессах нормальных тканей легкого, и в патологических при НМРЛ [80]. Существует множество доказательств связи между усилением эстрогенового сигнала и инициацией злокачественного роста, опухолевой прогрессией и ответом на лечение.

Важно отметить, что опухоли молочной железы, эндометрия и простаты по-разному реагируют на воздействие эстрогенами и их конкурентными ингибиторами, что, вкуче с различным соотношением рецепторов  $\alpha$  и  $\beta$  в этих тканях, указывает на то, что подтипы рецепторов эстрогенов имеют различные функции в молекулярно – биологических процессах и лечении рака.

Есть сообщения, что эстрогены отрицательно влияют на прогноз заболевания при раке легких [21,39, 45,52, 84, 86, 101, 162]. Известно, что РЭ экспрессируются в ткани немелкоклеточного рака легкого [123]. Было продемонстрировано, что при НМРЛ эти рецепторы опосредуют транскрипционные эффекты эстрогенов [88].

Эстрогены являются естественными лигандами РЭ, оказывают полный агонистический эффект во всех тканях. Препарат тамоксифен, относящийся к

первому поколению нестероидных модуляторов РЭ, на ткани матки способен оказывать агонистический эффект, при влиянии же на ткань молочной железы выступает в роли антагониста и применяется в терапии эстроген-положительного рака молочной железы. В связи с чем тамоксифен с 1977 г. был утвержден для лечения женщин с распространенным раком молочной железы, в 1986 г. – для адъювантной терапии первичного рака молочной железы, а в 1990 – для адъювантной терапии рака молочной железы без поражения лимфатических узлов у женщин, находящихся в состоянии пре- и менопаузы. И в настоящее время, не теряя своей актуальности, применяется при всех стадиях рака молочной железы [82]. Этот селективный модулятор РЭ считается «золотым стандартом» адъювантной терапии рака молочной железы, значительно снижая риск рецидивирования и смертности. Тамоксифен является полным антагонистом РЭ в клетках рака молочной железы и агонистом (хоть и слабым) – в клетках матки. Такой смешанный агонистически-антагонистический эффект можно объяснить не только химической структурой лиганда, но и соотношением коактиваторных и корепрессорных белков в клетках разного типа. Так, повышенная экспрессия коактиваторов SRC1 и SRC3 и пониженная экспрессия корепрессоров может повышать резистентность РЭ-положительных клеток рака молочной железы к тамоксифену [163].

Ралоксифен тоже является селективным модулятором РЭ, оказывая полный антагонистический эффект, поскольку подавляет эстрогеновый сигналинг в клетках всех тканей. Считается, что комплекс РЭ-ралоксифен эффективнее рекрутирует корепрессоры по сравнению с аналогичным комплексом РЭ-тамоксифен. Поэтому ралоксифен способен проявлять антагонистический эффект при связывании с РЭ в клетках матки, которые экспрессируют больше корепрессоров, чем клетки рака молочной железы [79,141].

Стероидный антиэстроген (ICI 164,384), являясь полным антагонистом РЭ действует подобно тамоксифену, который относится к нестероидным антиэстрогенам, вызывает реорганизацию лиганд-связывающего домена,

препятствуя изменению положения Н12 (положению молекулы в пространстве) [63].

Селективный супрессор РЭ — фульвестрант - является полным антагонистом рецепторов эстрогенов, который не модулирует, а ингибирует активность этих рецепторов. Он не вызывает никакого агонистического эффекта, поскольку ингибирует димеризацию РЭ и их транслокацию в ядро, а также индуцирует протеасомную деградацию РЭ [140]. Дело в том, что ядерная мобильность рецепторов зависит от функционирования протеасомного аппарата клетки. Протеасомы иммобилизируют РЭ, а фульвестрант усиливает эту иммобилизацию.

В экспериментальных моделях *in vitro* и *in vivo* при взаимодействии с фульвестрантом в опухолевых клетках происходило угнетение пролиферации, что приводило к блокированию стимуляции опухолевого роста эстрогенами [49, 145, 148, 162]. А сам препарат доказал большую эффективность по сравнению с аналогами у женщин в постменопаузе [25].

В клиническом же исследовании Chu S.C. et al. было обнаружено снижение заболеваемости раком легкого среди женщин старше 50 лет, получающих антиэстрогеновую терапию по поводу рака молочной железы [41]. К подобным выводам приходят и Rosell J. et al., в исследовании которых вошли более 4 тыс. женщин в постменопаузе. У пациенток, получавших антиэстрогеновую терапию, реже развивался рак легкого. Однако в течение 5-летнего срока наблюдения риск развития рака эндометрия был выше, но к 10 годам эта разница пропадала [123].

Интересны также данные о влиянии РЭ в опухолевых клетках на чувствительность к химиотерапии. Yu N. et al. оценивали влияния гемцитабина на клетки рака легкого в зависимости от воздействия на РЭ антиэстрогеновыми препаратами. Оказалось, что клетки опухолевой ткани быстрее погибают от влияния препарата если блокировать их как  $\alpha$ , так и  $\beta$  РЭ [155].

Потребность в оптимизации противоопухолевой терапии заставляет исследователей комбинировать различные описанные выше препараты с другими

антиэстрогенами и противоопухолевыми агентами с целью усиления терапевтического эффекта или уменьшения токсичности.

При раке легкого экспрессия РЭ представляется важным биологическим свойством опухоли, способна влиять на течение этого заболевания, что можно рассматривать аналогично раку молочной железы, с учетом того, что в клетках немелкоклеточного рака легкого более чем в половине случаев экспрессируются не  $\alpha$  РЭ, а  $\beta$  РЭ. Именно  $\beta$  РЭ принадлежит ключевая роль в индукции пролиферации в ответ на воздействие эстрогенов, однако данные о прогностической значимости РЭ в оценке агрессивности течения немелкоклеточного рака легкого и о корреляциях с важнейшими клинико-морфологическими характеристиками заболевания противоречивы.

По мнению большинства исследователей, одной из причин этого являются методические ошибки при определении экспрессии рецепторов эстрогенов в опухоли.

В настоящее время уровень экспрессии РЭ чаще определяют иммуногистохимическим методом и с помощью обратнотранскриптной полимеразной цепной реакции. Эти методы таят в себе следующие недостатки: при иммуногистохимическом методе высока доля субъективной оценки клеток, содержащих рецепторы, плюсом же можно считать точное определение наличия рецепторов эстрогенов в опухолевой ткани [114]. Обратнотранскриптная полимеразная цепная реакция определяет лишь уровень м-РНК рецепторов эстрогенов, что не является достоверной оценкой наличия самих рецепторов, потому что наличие м-РНК не всегда соответствует наличию белка благодаря процессингу, трансляции, постсинтетической модификации и белковой деградации.

Также для оценки экспрессии применяются биохимический метод и метод вестерн-блоттинг. Первый способен определить уровень рецепторов лишь в гомогенате клеток при связывании РЭ с лигандами, что нельзя рассматривать как количественную оценку рецепторов. Вестерн-блоттинг же определяет уровень РЭ в гомогенате клеток при связывании рецепторов по связыванию со

специфическими антителами в тотальной белковой фракции, полученной из анализируемых клеток [29].

Обнаружение корреляции между уровнем экспрессии ЭР и показателями выживаемости при раке легкого позволит рассматривать их в качестве маркера, по которому можно будет прогнозировать течение заболевания. Также уровень экспрессии ЭР может рассматриваться как мишень для проведения антиэстрогеновой терапии в адьювантном режиме.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Определение уровня экспрессии рецепторов эстрогенов методом проточной цитометрии

Измерение внутриклеточной флуоресценции проводили на проточном цитофлуориметре FACS Calibur (Becton Dickinson). Методика разработана и запатентована в лаборатории медицинской химии НИИ ЭДиТО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России [1].

Обработку данных проводили с применением программного обеспечения CellQuest и WinMDI. Анализ гистограмм проводили, оценивая: 1) показатель средней флуоресценции клеток — с помощью программы WinMDI; 2) количество специфически окрашенных клеток — с помощью статистического теста Колмогорова—Смирнова, встроенного в программу CellQuest (данные которого рассчитываются с вероятностью  $p < 0,001$ ).

### 2.2. Получение одноклеточных суспензий из хирургических биопсийных образцов рака и окружающей нормальной ткани легкого

Для приготовления одноклеточной суспензии образцы ткани тщательно измельчали в чашке Петри, добавляли раствор Версена и инкубировали при 37,0°C в течение 30 мин., периодически помешивая. Затем измельченный образец порциями переносили в стеклянный гомогенизатор, добавляли фосфатный буферный раствор (рН 7,4) до увеличения объема смеси в 2 раза, и пятикратным движением пестика гомогенизировали. После полученную смесь фильтровали с помощью нейлоновых фильтров с диаметром пор 100 мкм, центрифугировали 10 мин. при 3000 об/мин., осадок ресуспендировали в фосфатном буферном растворе (рН 7,4) и фиксировали клетки 4% раствором формальдегида. По прошествии 24 ч. смесь центрифугировали 10 мин. при 3000 об/мин. в фосфатном буферном растворе (рН 7,4), удаляли надосадочную жидкость, ресуспендировали в фосфатном буферном растворе (рН 7,4) и фильтровали через фильтр с диаметром пор 40 мкм. Затем клетки вновь осаждали центрифугированием и

ресуспендировали в фосфатном буферном растворе (рН 7,4). Количество клеток подсчитывали в камере Горяева и доводили фосфатным буферным раствором (рН 7,4) до концентрации 500 тыс. клеток/мл с последующей фиксацией клеток 4% раствором формальдегида.

### **2.3. Иммунофлуоресцентный анализ экспрессии рецепторов эстрогенов с помощью проточной цитофлуориметрии**

Перед проведением иммунофлуоресцентного окрашивания клетки осаждали из аликвоты суспензии центрифугированием в течение 10 мин. при 3000 об/мин., надосадочную жидкость отбирали, к осадку добавляли 1мл 1% раствора Tween 20 (Sigma) и инкубировали в течение 20 мин. при комнатной температуре, периодически встряхивая. Затем для отмывки детергента (в ряде экспериментов отмывку клеток от детергента проводили повторно) в пробирку добавляли 10 мл фосфатного буферного раствора (рН 7,4) и центрифугировали при 3000 тыс. об/мин. в течение 10 мин. Надосадочную жидкость отбирали и к осадку клеток добавляли фосфатный буферный раствор (рН 7,4) в объеме, достаточном для получения необходимой концентрации клеток. Инкубацию клеток с антителами проводили в темноте при 4°C в пластиковых пробирках для проточного цитофлуориметра в 100 мкл клеточной суспензии заданной концентрации, которая, в зависимости от условий эксперимента, варьировала. Продолжительность инкубации с первичными специфическими и соответствующими изотипическими антителами зависела от поставленной задачи и составляла 30 мин., 1,5 ч. или 15-20 ч. Затем к суспензии клеток добавляли вторичные антитела и инкубировали в течение 30 мин. или 1,5 ч., периодически встряхивая пробирки. После окончания инкубации для отмывки свободных антител (однократно или повторно) в каждую пробирку добавляли по 2 мл фосфатного буферного раствора (рН 7,4) и центрифугировали при 3000 тыс. об/мин. в течение 10 мин. Надосадочную жидкость отбирали и осадок ресуспендировали в 200 мкл фосфатного буферного раствора. Для контроля активности антител и корректности условий проведения анализа в каждом

эксперименте с участием биопсийного материала человека использовали референсную культуру клеток рака молочной железы человека линии MCF-7.

#### **2.4. Метод проточной цитофлуориметрии**

Экспрессию  $\beta$  РЭ оценивали по следующим показателям: уровень экспрессии (доля клеток, экспрессирующих маркер в исследуемой ткани - %) и интенсивность экспрессии (отношение специфической флуоресценции клеток к показателю в контроле – инкубация с вторичными антителами).

Измерение флуоресценции проводили на проточном цитофлуориметре FACS Canto II (Becton Dickinson) с применением программного обеспечения FACS Diva 6.0. Для возбуждения флуоресценции использовали твёрдотельный лазер Coherent Sapphire с длиной волны испускаемого света 488 нм. Поскольку при окрашивании клеток использовались FITC конъюгированные вторичные антитела, флуоресценцию клеток регистрировали по параметру FITC-H, напряжение при этом составляло 500 В. Значение порога, отсекающего разрушенные клетки и лейкоциты, – 10000, а скорость ламинарного потока жидкости в капилляре была средней. В зависимости от условий эксперимента, число анализируемых событий варьировало от 500 до 5000. Анализ результатов проводили с использованием программного обеспечения FlowJo 7.6.1 и WinMDI 2.9. Для расчёта интенсивности экспрессии рецепторов эстрогенов, флуоресценцию клеток после инкубации со специфическими антителами относили к этому показателю после инкубации с показателем в контроле – инкубации с вторичными антителами. Уровень экспрессии рецепторов эстрогенов – долю специфически окрашенных клеток по сравнению с показателем в контроле – инкубации с вторичными антителами – рассчитывали с помощью статистического критерия Колмогорова-Смирнова, встроенного в программу FlowJo 7.6.1.

## 2.5. Преимущества иммунофлуоресцентного метода, ассоциированный с проточной цитофлуориметрией

Рецепторы эстрогенов оказывают влияние на течение заболевания, о чем свидетельствуют многочисленные исследования. Однако данные о прогностической значимости эстрогеновых рецепторов в оценке течения немелкоклеточного рака легкого и о связи с различными клинико-гистологическими характеристиками заболевания неоднозначны, и зачастую противоречивы.

Одной из важных причин этого являются методические ошибки при определении уровня экспрессии рецепторов эстрогенов в опухоли иммуногистохимическим методом, который и используется повсеместно в клинике.

Субъективизм полуколичественной визуальной оценки окраски препаратов, недостаточный контроль активности антител, отсутствие единого критерия оценки показателей экспрессии маркера и локальность исследования, несмотря на внутриопухолевую молекулярную гетерогенность и приводят к аналитическим ошибкам.

Иммунофлуоресцентный метод, ассоциированный с проточной цитофлуориметрией лишен вышеперечисленных недостатков иммуногистохимического анализа, и позволяет одновременно строго количественно анализировать большое количество клеток. Определяемые значения экспрессии становятся более объективными и соответствуют суммарному показателю для всего опухолевого узла, а не для локального участка, как это происходит при использовании иммуногистохимического метода. Это становится принципиально важным с учетом гетерогенности опухоли.

Большая точность, информативность и строго количественная оценка нового метода в сравнении с иммуногистохимическим анализом подтверждена в 2015 году при сравнительной оценке уровня ЭР $\alpha$  в ткани рака молочной железы [1].

## 2.6. Общая характеристика клинических наблюдений

Изучен клинический материал хирургического торакального отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ с 2009 по 2016г., включающий 176 больных с морфологически верифицированным диагнозом НМРЛ. Женщин было 32 (18,2%), мужчин 144 (81,8%), в соотношении 1:4,5. Оценены клинико-морфологические характеристики, особенности локализации и клинико-анатомическая форма опухоли, лимфогенное и отдаленное метастазирование, проведенные методы лечения, его непосредственные и отдаленные результаты.

Распространенность опухолевого процесса определялась с помощью стандартных методов обследования, которые включали рентгеновскую (в том числе компьютерную) томографию органов грудной клетки, трахеобронхоскопию, УЗИ регионарных зон метастазирования, КТ головного мозга, радиоизотопную сцинтиграфию скелета, а также при необходимости другие методы анатомической и функциональной визуализации (МРТ, ПЭТ и др.). Окончательные данные о размере новообразования, его локализации, распространению по бронху, морфологической структуре, форме роста, вовлечении в процесс регионарных лимфатических узлов, характере прорастания в соседние органы и плевру были получены при макро- и микроскопическом изучении удаленного препарата, в некоторых случаях уточненного иммуногистохимическим исследованием.

Возраст больных общей группы составлял от 31 до 82 лет, где средний возраст был равен  $59,6 \pm 9,6$  лет, табл 1.

**Таблица 1** — Распределение больных по полу и возрасту.

Пол	Возраст (годы)				Всего
	<45	46-55	56-65	66 и старше	
Мужчины	8(5,6%)	36(25%)	55(38,2%)	45(31,3%)	144
Женщины	3(9,4%)	12(37,5%)	8(25,0%)	9(28,1%)	32
Всего	11	48	63	54	176

Распределение по возрастным группам проводили по общепринятым периодам жизни с учетом фертильности женской популяции: репродуктивный период (до 45 лет), климактерический период (45-55 лет) и постменопаузальный период (более 55 лет). Для оценки рецепторного статуса и обнаружения его прогностического значения у больных старшей возрастной группы выделена группа пациентов старше 65 лет, что как нам представляется, позволяет наглядно проследить корреляцию между уровнем экспрессии РЭ и безрецидивной, а также общей выживаемостью больных. В группе до 45 лет было 11 пациентов, соотношение мужчин и женщин составило 2,6:1. В тоже время, в группе от 46 до 55 лет - 48 больных, соотношение 3:1; в группе 56-65 лет — 63 пациента, соотношение мужчин по сравнению с женщинами увеличилось более чем в 2 раза и составило 6,9:1. В последней возрастной группе пациентов старше 65 лет — 54 пациента, соотношение мужчин и женщин 5:1. Как видно, с возрастом увеличивается количество заболевших мужчин по отношению к женщинам.

## **2.7. Клинико-анатомические формы рака легкого и локализация опухоли**

Согласно клинико-анатомической классификации, 176 больных распределили на равные по количеству группы: периферический рак легкого выявлен у 89 (50,5%), центральный — у 87 (49,5%). У мужчин достоверно чаще диагностирован центральный процесс (из 144 — у 81(56,3%)). Периферические опухоли наблюдались у 63(43,7%). У женщин выявлена иная картина, превалировал периферический рак у 26 из 32 пациенток (81,3%), а центральная его форма встречалась достоверно реже ( $p < 0,05$ ), у 6 (4,6%).

У 1 больного (мужчина) был выявлен синхронный центральный, морфологически верифицирован как плоскоклеточный рак, и периферический, который морфологически был представлен аденокарциномой. Данный случай при анализе мы отнесли к группе центрального рака, так как уровень экспрессии РЭ определялся в центральной опухоли, а также учитывая клинически и прогностически большую значимость центрального поражения.

В группе больных периферическим раком соотношение мужчин и женщин составило 2,4:1; а в группе больных центрального рака — 13,5:1 соответственно (табл. 2).

**Таблица 2** — Распределение больных по клинко-анатомической форме рака легкого

Клинко-анатомическая форма	ПОЛ	
	мужчины	женщины
Периферический рак	63 (43,7%)	26 (81,3%)
Центральный рак	81 (56,3%)	6 (18,7%)
Всего	144 (100,0%)	32 (100,0%)

При сравнении частоты разных клинко-анатомических форм выявлены существенные различия в частоте центрального и периферического рака легкого у мужчин и у женщин. Среди мужчин примерно одинаково часто встречается периферический и центральный рак легкого с незначительным перевесом в пользу центрального. У женщин наблюдается иная картина. Центральная форма значительно реже, у 6 (18,7%) пациенток, периферической, которая диагностирована - у 26 (81,3%) женщин ( $p < 0,05$ ).

### 2.8. Характеристика хирургического лечения

Из 176 пациентов радикально оперированы — 168 (95,4%). У 7-х (4,0%) больных при морфологическом исследовании обнаружены опухолевые клетки по краю резекции (R1 резекция). И 1-ой (06, %) пациентке выполнена R2 операция. Учитывая прямую зависимость радикальности операции и времени до прогрессирования, а также общей выживаемости, мы исключили 8-х (4,6%) пациентов из анализа, в котором рассматривалась прогностическая роль рецепторов эстрогенов.

Объёмы радикальных операций представлены в таблице 3 и распределились они приблизительно равномерно в зависимости от клинко-анатомической формы

опухоли. Все операции сопровождались систематической ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией.

**Таблица 3** — Распределение пациентов по объему оперативного вмешательства.

<b>Объём операции</b>	<b>Радикально оперированные больные</b>	<b>Пациенты с R1, R2 резекцией</b>
Пневмонэктомии	67 (38,0%)	3 (1,8%)
Билобэктомии справа	7 (4,0%)	-
Лобэктомии	92 (52,3%)	1 (0,6%)
Атипичная резекция	2 (1,1%)	4 (2,2%)
Всего	168 (95,4%)	8 (4,6%)
Итого	176 (100%)	

### **2.9. Распределение больных в зависимости от стадии и распространенности процесса**

Для определения стадии рака легкого мы пользовались классификацией злокачественных опухолей UICC от 2011 года. Больных распределили следующим образом: у 46 (26,1%) пациентов была I стадия заболевания (36 мужчин и 10 женщин). При II стадии, где 70 (39,8%) больных отмечено больше мужчин (57), тогда как женщин всего 13. Всего же пациентов со II стадией было. При III стадии больных распределили следующим образом: из 53 (30,1%) пациентов 48 мужчин и 5 женщин. Причем III В стадия выявлена только у мужчин, таковых было 6; IV стадию диагностировали у 7 (4,0%) больных, табл 4,5.

**Таблица 4** — Распределение по TNM (UICC от 2011 года) оперированных больных в зависимости от пола.

<b>TNM</b>	<b>Вся группа</b>	<b>Мужчины</b>	<b>Женщины</b>
T1N0M0	12 (6,8%)	10 (6,8%)	2 (6,3%)
T2aN0M0	34 (19,4%)	26 (18,1%)	8 (25,0%)
T2bN0M0	12 (6,8%)	11 (7,6%)	1 (3,1%)
T3N0M0	14 (7,9%)	11 (7,6%)	3 (9,4%)
<b>Локальный процесс</b>	<b>72 (40,9%)</b>	<b>58 (40,1)</b>	<b>14 (43,8%)</b>
T1N1M0	6 (3,4%)	4 (2,8%)	2 (6,3%)
T2aN1M0	28 (15,9%)	23 (16,0%)	5 (15,6%)
T2bN1M0	10 (5,7%)	8 (5,6%)	2 (6,3%)
T1N2M0	4 (2,3%)	3 (2,1%)	1 (3,1%)
T2N2M0	10 (5,7%)	7 (4,8%)	3 (9,4%)
T3N1M0	12 (6,8%)	12 (8,3%)	-
T3N2M0	9 (5,1%)	8 (5,6%)	1 (3,1%)
T4N0M0	3 (1,7%)	3 (2,1%)	-
T4N1M0	9 (5,1%)	9 (6,3%)	-
<b>Местно-распространенный процесс</b>	<b>91 (51,7%)</b>	<b>77 (53,6%)</b>	<b>14 (43,8%)</b>
T4N2M0	4 (2,3%)	4 (2,8%)	-
T1-4N3M0	2 (1,1%)	2 (1,4%)	-
T1-4N1-3M1	7 (4,0%)	3 (2,1%)	4 (12,5%)
<b>Диссеминированный процесс</b>	<b>13 (7,4%)</b>	<b>9 (6,3%)</b>	<b>4 (12,5%)</b>
Всего	176 (100,0%)	144 (100,0%)	32 (100,0%)

**Таблица 5** — Распределение оперированных больных по стадиям в зависимости от пола.

Стадия согласно 7-му изданию от 2011 года	Вся группа	Мужчины	Женщины
I	46 (26,1%)	36 (25,0%)	10 (31,3%)
II	70 (39,8%)	57 (39,6%)	13 (40,6%)
III	53 (30,1%)	48 (33,3%)	5 (15,6%)
IV	7 (4,0%)	3 (2,1%)	4 (12,5%)
Всего	176 (100,0%)	144 (100,0%)	32 (100,0%)

Помимо классического деления по стадиям с целью более точной оценки влияния уровня экспрессии рецепторов эстрогенов на безрецидивную и общую выживаемость нам представляется необходимым разделить пациентов в зависимости от распространенности процесса с выделением следующих групп:

Локальный процесс (T1-3, N0M0, что соответствует Ia, Ib, и некоторые варианты IIa и IIb стадии) встречался у 72 (40,9%) пациентов (58 мужчин и 14 женщин; 4,1:1).

Местно-распространенный процесс, включающий T4N0M0, а также T1-4N1-3M0 — некоторые варианты IIa, IIb и IIIa стадия, диагностирован у 97 (55,1%), мужчин было 83, женщин 14 соответственно, соотношение 6:1.

Диссеминированный процесс, имеющий отдаленный/ые метастазы, то есть T1-4N0-3M1 — IV стадия, наблюдался у 7 больных, что составило 4% общего числа больных; 3-е - мужчин и 4 женщины (табл 6).

При таком распределении больных группы, на наш взгляд, более однородные и влияние фактора распространенности процесса на общую и безрецидивную выживаемость — минимизировано.

**Таблица 6** — Распределение больных в зависимости от распространенности процесса.

<b>Стадия (7-е издание 2011 г)</b>	<b>Вся группа</b>	<b>Мужчины</b>	<b>Женщины</b>
Локальный	72 (40,9%)	58 (40,3%)	14 (43,8%)
Местно-распространенный	97 (55,1%)	83 (57,6%)	14 (43,8%)
Диссеминированный	7 (4,0%)	3 (2,1%)	4 (12,4%)
Всего	176 (100,0%)	144 (100,0%)	32 (100,0%)

### **2.10. Распределение больных в зависимости от морфологической формы опухолей**

Морфологическая форма опухоли преимущественно была представлена плоскоклеточным раком — 93 пациента (52,8%) и аденокарциномой — 76 (43,2%). Также отмечались единичные наблюдения железисто-плоскоклеточного — 4 (2,3%); недифференцированного — 2 (1,1%) и нейроэндокринного рака у 1 (0,6%). Какой-либо значимой корреляции с возрастом пациентов не наблюдалось. Если в группе до 45 лет количество пациентов с аденокарциномой было в 2 раза больше, чем с плоскоклеточным раком — 6 (54,5%) и 3 (27,3%) соответственно, то у пациентов от 45 до 65 лет это соотношение сместилось в сторону плоскоклеточного рака — 64 (57,6%) пациента, что примерно в 1,5 чаще, чем аденокарцинома — 45 (40%) человек. Также в этой группе было по одному пациенту с недифференцированным и нейроэндокринным раком. Среди больных старше 65 лет плоскоклеточный рак и аденокарцинома встречались у одинакового количества пациентов — 26 (48,1%) и 25(46,3%) соответственно. У 1-го пациента определялся недифференцированный рак, и только в данной возрастной группе было 2 пациента со смешанным (железисто-плоскоклеточным) раком.

Показательным и характерным явилось распределение пациентов в зависимости от пола и морфологического варианта опухоли. У женщин в

подавляющем большинстве случаев встречалась аденокарцинома легкого — 29 (90,6%) пациенток (в 10 раз чаще, чем другие гистологические формы). Плоскоклеточный, нейроэндокринный и смешанный рак был диагностирован всего у 3 (9,4%) пациенток.

У мужчин в 2 раза чаще отмечен плоскоклеточный рак — 92 (63,9%) пациента, аденокарцинома была выявлена у 47 (32,6%) пациентов. Также в группе мужчин у 3-х диагностирована смешанная (железисто-плоскоклеточная) форма опухоли - 2,1%; и у 2-х недифференцированный рак - 1,4% соответственно (табл 7).

**Таблица 7** — Распределение больных по морфологическому варианту опухоли в зависимости от пола.

<b>Морфологическая верификация опухоли</b>	<b>Вся группа</b>	<b>Женщины</b>	<b>Мужчины</b>
Аденокарцинома	76 (43,2%)	29 (90,7%)	47 (32,6%)
Плоскоклеточный рак	93 (52,8%)	1 (3,1%)	92 (63,9%)
Смешанный рак	4 (2,3%)	1 (3,1%)	3 (2,1%)
Недифференцированный рак	2 (1,1%)	-	2 (1,4%)
Нейроэндокринный рак	1 (0,6%)	1 (3,1%)	-
<b>Всего</b>	<b>176(100%)</b>	<b>32 (18,2%)</b>	<b>144 (81,8%)</b>

### **2.11. Распределение больных с учетом степени дифференцировки опухолей**

В исследовании также оценена дифференцировка опухоли, которая была представлена следующими вариантами: высоко-дифференцированный, умеренно-дифференцированный, низко-дифференцированный, недифференцированный рак, гетерогенные опухоли, содержащие в своем составе разнодифференцированные раковые клетки.

У 31 пациентов (17,6%) при морфологическом исследовании опухоли не была указана степень дифференцировки. Учитывая отсутствие прогностической

разницы при высоко-дифференцированных и умеренно-дифференцированных, а при сравнении больных с низко-дифференцированными и недифференцированными опухолями мы считаем целесообразным анализировать влияние уровня экспрессии рецепторов эстрогенов на выживаемость только в этих 2-х объединенных группах. Пациентов с высоко/умеренно-дифференцированными опухолями в исследовании было 88 (50,0%), что составило половину от общего числа исследуемых. Менее трети пациентов были с низко/недифференцированными опухолями – 53 (30,1%). Гетерогенные опухоли встречались у 4 (2,3%).

У мужчин (144) достоверно чаще встречались опухоли высоко/умеренной дифференцировки — 75 (52,1%), а низко/недифференцированные отмечены у 47 (32,6%),  $p < 0,05$ . Также среди пациентов - мужчин были те, у которых опухоль имела смешанную дифференцировку — 3 (2,1%). И 19 (13,2%) пациентов не имели в гистологическом заключении указаний на дифференцировку опухоли.

Для женщин (32) было характерно следующее: высоко/умеренно-дифференцированная опухоль встречалась у — 13 (40,7%), низко/недифференцированные формы рака у 6 (18,8%) пациенток ( $p < 0,05$ ). У трети исследуемых женщин — 12 (37,5%) не указана степень дифференцировки опухоли. У 1 (3,1%) пациентки отмечена гетерогенная опухоль, (табл 8).

**Таблица 8** — Распределение пациентов по степени дифференцировки опухоли в зависимости от пола.

<b>Возраст/ группы больных</b>	<b>Вся группа</b>	<b>Мужчины</b>	<b>Женщины</b>
Высоко/умеренно-дифференцированный рак	88 (50,0%)	75 (52,1%)	13 (40,7%)
Низко/недифференцированный рак	53 (30,1%)	47(32,6%)	6 (18,8%)
Смешанная дифференцировка опухоли	4 (2,3%)	3 (2,1%)	1 (3,1%)
Степень дифференцировки не указана	31 (17,6%)	19 (13,2%)	12 (37,5%)
Всего	176 (100%)	144 (81,8%)	32 (18,2%)

Таким образом, у мужчин достоверно чаще встречался центральный рак легкого, у женщин – периферический ( $p < 0,05$ ). Аденокарцинома легкого отмечена у большинства женщин. У мужчин пациентов с аденокарциномой было в 2 раза меньше, чем больных с плоскоклеточным раком ( $p < 0,05$ ). В нашем исследовании как для общей группы, так и отдельно для мужчин и для женщин была характерна высоко/умеренная дифференцировка опухоли.

## **2.12. Характеристика больных с учетом экспрессии рецепторов эстрогенов**

Как упомянуто из 176 пациентов радикально оперированы 168 (95,4%). Среди них в течение первого года после умерло от различных причин 27 больных.

В исследовании встречались больные с III В (6) и IV стадией (7) заболевания, которым оперативное вмешательство было выполнено по витальным показаниям.

Все эти пациенты (48): оперированные не радикально (8), с III В и IV стадией процесса (13), а также не прожившие год (27) после хирургического вмешательства были исключены из анализа.

Из оставшихся 128 (72,7% от общего числа) пациентов в силу различных причин экспрессия рецепторов  $\alpha$  и  $\beta$  была определена только у 114 (64,7%). Они и составили группу больных, анализируемых на предмет прогностического значения экспрессии РЭ: 94 (82,5%) мужчин и 20 (17,5%) женщин.

По проценту клеток экспрессирующих  $\alpha$  РЭ в опухолевых клетках, все 114 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  $\alpha$  РЭ, а больные с уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ 21% и более – в группу с высоким уровнем.

Аналогично, по уровню экспрессии  $\beta$  РЭ в опухолевых клетках 114 пациентов были распределены на 2 группы: пациенты с низким и высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ. Для распределения больных на группы также

использовалась медиана, которая в нашем исследовании составила 42%. Тем самым, пациенты, в опухолевых клетках которых уровень экспрессии составил от 0 до 42%, были отнесены в группу с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ, а больные с уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ 43% и более – в группу с высоким уровнем.

В зависимости от уровня экспрессии РЭ исследуемые пациенты распределились следующим образом, как это представлено в табл. 9. Разница статистически достоверна ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 9** — Распределение больных по уровню экспрессии в зависимости пола.

Уровень экспрессии РЭ $\alpha$ и $\beta$	Вся группа		Мужчины		Женщины	
	$\alpha$ РЭ	$\beta$ РЭ	$\alpha$ РЭ	$\beta$ РЭ	$\alpha$ РЭ	$\beta$ РЭ
Высокий уровень экспрессии РЭ	58	57	45 (47,9%)	50(53,2%)	13(65%)	7(35%)
Низкий уровень экспрессии РЭ	56	57	49 (52,1%)	44(46,8%)	7 (35%)	13(65%)
Всего	114		94 (100%)		20 (100%)	

Пациентов с I стадией процесса насчитывалось 33 (28,9%), среди них было 7 женщин и 26 мужчин.

Самой многочисленной в исследовании оказалась II стадия, которая диагностирована — у 48 (42,2%) больных, из них 38 мужчин и 10 женщин.

У 33 (28,9%) больных диагностирована III А стадия заболевания, мужчин среди них было 30, а женщин 3.

Распределение больных по стадиям и по распространенности процесса представлено в табл 10,11.

**Таблица 10** — Распределение больных по стадиям в зависимости от пола.

<b>Стадия (7-е издание 2011 г)</b>	<b>Вся группа</b>	<b>Мужчины</b>	<b>Женщины</b>
I	33 (28,9%)	26 (27,7%)	7 (35,0%)
II	48 (42,2%)	38 (40,4%)	10 (50,0%)
III	33 (28,9%)	30 (31,9%)	3 (15,0%)
Всего	114 (100%)	94 (100%)	20 (100,0%)

**Таблица 11** — Распределение больных по распространенности процесса в зависимости от пола.

<b>Распространенность процесса по TNM</b>	<b>Вся группа</b>	<b>Мужчины</b>	<b>Женщины</b>
T1N0M0	7 (6,1%)	6 (6,4%)	1 (5,0%)
T2aN0M0	26 (22,8%)	20 (21,2%)	6 (30,0%)
T2bN0M0	9 (7,9%)	9 (9,6%)	-
T3N0M0	9 (7,9%)	6 (6,4%)	3 (15,0%)
<b>Локальный процесс</b>	<b>51 (44,7%)</b>	<b>41 (43,6%)</b>	<b>10 (50,0%)</b>
T1N1M0	6 (5,3%)	4 (4,3%)	2 (10,0%)
T2aN1M0	17 (15,0%)	14 (14,9%)	3 (15,0%)
T2bN1M0	7 (6,1%)	5 (5,2%)	2 (10,0%)
T1N2M0	1 (0,9%)	1 (1,1%)	-
T2N2M0	8 (7,0%)	6 (6,4%)	2 (10,0%)
T3N1M0	11 (9,6%)	11 (11,7%)	-
T3N2M0	4 (3,5%)	3 (3,2%)	1 (5,0%)
T4N0M0	1 (0,9)	1 (1,1%)	-
T4N1M0	8 (7,0%)	8 (8,5%)	-
<b>Местно-распространенный процесс</b>	<b>63 (55,3%)</b>	<b>53 (56,4%)</b>	<b>10 (50,0%)</b>
Всего	114 (100,0%)	94 (100,0%)	20 (100,0%)

### **2.13. Распределение больных по группам в зависимости от уровня экспрессии альфа рецепторов эстрогенов ( $\alpha$ РЭ)**

В зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ пациентов разделили на группы: 56 (100%) больных с низким уровнем экспрессии и 58 (100%) — с высоким.

В группе с низким уровнем экспрессии у 31 (55,3%) больного  $\alpha$  РЭ не определялись и были равны 0% (27(48,2%) мужчин и 4 (7,1%) женщины), табл. 9.

Мужчин с высоким уровнем экспрессии было 45, с низким — 49. По возрасту они распределяются следующим образом: до 45 лет — 7 пациентов, из них 3 (6,7%) с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ, 4 (8,2%) с низким. В возрасте 46-55 лет было 29 мужчин — 14 (31,1%) с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ, 15 (30,6%) — с низким. Пациентов 56-65 лет было 34, 18 (36,7%) из которых имели низкий уровень экспрессии  $\alpha$  РЭ, 16 (35,5%) — высокий. Мужчин старше 65 лет было 24, они были распределены на равные группы по уровню экспрессии  $\alpha$  РЭ — по 12 больных, что составило 24,5% среди числа пациентов с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ и 26,7% - в группе высокого уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ.

Таким образом, из 20 женщин у 13 (65,0%) определялся высокий уровень экспрессии  $\alpha$  РЭ, у 7 (35,0%) — низкий. Женщин до 45 лет в нашем исследовании было 3, из которых 2 (15,4%) с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ, 1 (14,3%) - с низким. В возрастной группе 46-55 лет — 5 пациенток: 2 (15,4%) с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ, 3 (42,8%) — с низким. Среди 6 больных 56-65 лет, 5 (38,5%) имели высокий, и только 1(14,3%) низкий уровень экспрессии  $\alpha$  РЭ. В самой старшей возрастной группе (более 65 лет) насчитывалось 6 пациенток, 4 (30,7%) из которых показали высокий уровень экспрессии  $\alpha$  РЭ, 2 (28,6%) были с низким.

При сравнении групп высокого и низкого уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ как у мужчин, так и у женщин статистически достоверных различий не получено ( $p>0,05$ ), табл. 12.

**Таблица 12** — Распределение больных в зависимости от пола, возраста с учетом уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ.

Уровень экспрессии $\alpha$ РЭ/возраст	ПОЛ			
	мужчины		женщины	
	Низкий уровень экспрессии $\alpha$ РЭ	Высокий уровень экспрессии $\alpha$ РЭ	Низкий уровень экспрессии $\alpha$ РЭ	Высокий уровень экспрессии $\alpha$ РЭ
До 45 лет	4 (8,2%)	3 (6,7%)	1 (14,3%)	2 (15,4%)
46-55 лет	15 (30,6%)	14 (31,1%)	3 (42,8%)	2 (15,4%)
56-65 лет	18 (36,7%)	16 (35,5%)	1 (14,3%)	5 (38,5%)
Старше 65 лет	12 (24,5%)	12 (26,7%)	2 (28,6%)	4 (30,7%)
Всего	49 (100,0 %)	45 (100,0%)	7 (100,0%)	13 (100,0%)
	94		20	

Курильщики в исследовании было 69, из них 37 (75,5%) пациентов-мужчин и 1 (14,3%) женщина с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ; 30 (66,7%) пациентов - мужчин и 1 (7,8%) женщина — с высоким. Некурящих было 32 больных. Среди них 10 мужчин с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ, 5 (11,1%) — с высоким. Среди женщин в группе высокого уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ было 12 (92,2%) пациенток, в группе низкого уровня экспрессии — 5 (71,4%). И 13 больных не имели указаний в истории болезни на статус курения, у 3 (2 (4,1%) мужчин и 1(14,3%) женщина) из них определялся низкий уровень экспрессии  $\alpha$  РЭ. В группе с высоким уровнем экспрессии были все мужчины — 10 (22,2%) пациентов. Корреляции между уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ и статусом курения были статистически недостоверными ( $p>0,05$ ), табл. 13.

**Таблица 13** — Распределение больных по статусу курения в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ.

Уровень экспрессии/ статус курения	мужчины		женщины	
	Низкий уровень экспрессии $\alpha$ РЭ	Высокий уровень экспрессии $\alpha$ РЭ	Низкий уровень экспрессии $\alpha$ РЭ	Высокий уровень экспрессии $\alpha$ РЭ
Курильщики	37 (75,5%)	30 (66,7%)	1 (14,3%)	1(7,8%)
Некурящие	10 (20,4%)	5 (11,1%)	5 (71,4%)	12 (92,2%)
Статус курения не известен	2 (4,1%)	10 (22,2%)	1 (14,3%)	-
Всего	49 (100,0%)	45 (100,0%)	7 (100,0%)	13 (100,0%)
	94		20	

Распределение пациентов в зависимости от распространенности процесса было одинаковым в группе с высоким и низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ у пациентов обоего пола.

Среди мужчин, высокий уровень экспрессии  $\alpha$  РЭ при локальном процессе был у 20 (44,4%), при местно-распространенном — у 25 (55,6%). У мужчин с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ 21 (42,9%) пациентов имели локальный процесс и 28 (57,1%) местно-распространенный. Эти группы сравнимы между собой.

У женщин в группе с высоким уровнем экспрессии с локальным процессом было 6 (46,2%) пациенток, и 7 (53,8%) — с местно-распространенным раком легкого. В группе с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ было 4 (57,1%) пациентки с локальной и 3 (42,8%) с местно-распространенном формой болезни, что сравнимо, табл 14.

**Таблица 14** — Распределение больных в зависимости от распространенности процесса по уровню экспрессии  $\alpha$  РЭ.

Распространенность процесса/уровень экспрессии	Мужчины		Женщины	
	Высокий уровень экспрессии $\alpha$ РЭ	Низкий уровень экспрессии $\alpha$ РЭ	Высокий уровень экспрессии $\alpha$ РЭ	Низкий уровень экспрессии $\alpha$ РЭ
Локальный процесс	20 (44,4%)	21 (42,9%)	6 (46,2%)	4 (57,1%)
Местно-распространенный рак	25 (55,6%)	28 (57,1%)	7 (53,8%)	3 (42,9%)
Всего	45 (100,0%)	49 (100,0%)	13 (100,0%)	7 (100,0%)
	94		20	

При распределении больных по стадиям в зависимости от уровня экспрессии нами обнаружено, у мужчин в группе с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ пациенты с I, II, III стадиями встречались одинаково часто — 14 (31,1%), 15 (33,3%), 16 (35,6%) больных. У женщин в группе с высоким уровнем экспрессии чаще встречались пациентки со II стадией рака легкого — 6 (46,2%), тогда как с I стадией было 4 (30,7%), а с III — 3 (23,1%) больных. Однако различия были статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ).

В группе с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ достоверно в 2 раза чаще встречались пациенты-мужчины со II стадией заболевания — 23 (46,9%), в сравнении с больными I или III стадии, которых было 12 (24,5%) и 14 (28,6%) соответственно ( $p < 0,05$ ). У женщин в группе с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ распределение было одинаковым, в исследование включены 3 (42,9%) больные с I и 4 (57,1%) со II стадией рака легкого, пациенток же с III стадией в данной группе не было, табл 15.

**Таблица 15** — Распределение больных по стадиям в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ.

Стадия заболевания	Мужчины		Женщины	
	Высокий уровень экспрессии $\alpha$ РЭ	Низкий уровень экспрессии $\alpha$ РЭ	Высокий уровень экспрессии $\alpha$ РЭ	Низкий уровень экспрессии $\alpha$ РЭ
I стадия	14 (31,1%)	12 (24,5%)	4 (30,7%)	3 (42,9%)
II стадия	15 (33,3%)	23 (46,9%)	6 (46,2%)	4 (57,1%)
III стадия	16 (35,6%)	14 (28,6%)	3 (23,1%)	-
Всего	45 (100,0%)	49 (100,0%)	13 (100,0%)	7 (100,0%)
	94		20	

При аденокарциноме у мужчин как низкий (18), так и высокий (18) уровень экспрессии  $\alpha$  РЭ определялся одинаково часто, что соответствовало 36,7% и 40,0% пациентов для каждой из групп. У всех 20 женщин, включенных в исследование, диагностирована аденокарцинома, 13 из которых обладали высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ и 7 — низким.

Плоскоклеточный рак встречался только у мужчин, по уровню экспрессии  $\alpha$  РЭ они также были распределены на равные группы – 26 (57,8%) – с высоким и 29 (59,3%) с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ.

Также было 2 пациента со смешанной дифференцировкой опухоли, у 1 (2,2%) высокая экспрессия, у другого (2,0%) - низкая экспрессия  $\alpha$  РЭ. Еще у одного (2,0%) больного определялся низкий уровень экспрессии, а опухоль была представлена недифференцированным раком, табл 16.

**Таблица 16** — Распределение больных по морфологическому типу опухоли в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ.

<b>Морфологическая верификация/ Уровень экспрессии <math>\alpha</math> РЭ</b>	<b>Мужчины</b>		<b>Женщины</b>	
	<b>Высокий уровень экспрессии <math>\alpha</math> РЭ</b>	<b>Низкий уровень экспрессии <math>\alpha</math> РЭ</b>	<b>Высокий уровень экспрессии <math>\alpha</math> РЭ</b>	<b>Низкий уровень экспрессии <math>\alpha</math> РЭ</b>
Аденокарцинома	18 (40,0%)	18 (36,7%)	13 (100,0%)	7 (100,0%)
Плоскоклеточный рак	26 (57,8%)	29 (59,3%)	-	-
Смешанный (железисто-плоскоклеточный) рак	1 (2,2%)	1 (2,0%)	-	-
Недифференцированный рак	-	1 (2,0%)	-	-
Всего	45 (100,0%)	49 (100,0%)	13 (100,0%)	7 (100,0%)
	94		20	

В зависимости от степени дифференцировки опухоли в группах как с высоким, так низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ среди мужчин чаще отмечены пациенты с высоко/умеренно-дифференцированными опухолями в сравнении с низко-дифференцированными, однако различия оказались статистически недостоверными ( $p > 0,05$ ).

В группе с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ у 24 (53,3%) больных верифицированы высоко -/умеренно-дифференцированные опухоли, и у 16 (35,6%) - низкодифференцированные. В группе с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ у 25 (51,1%) мужчин диагностированы высоко -/умеренно-дифференцированные опухоли, и у 16 (32,6%) - низкодифференцированные.

Похожая картина наблюдалась и у женщин: в группе высокого уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ пациенток с высоко -/умеренно-дифференцированными опухолями было 5 (38,5%), с низкодифференцированными — 2 (15,4%). В группе с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ высоко -/умеренно-дифференцированные опухоли верифицированы у 2 (28,6%) пациенток, низкодифференцированные – у

1 (14,3%) больной. При сравнении групп у женщин также статистически достоверных различий не получено ( $p > 0,05$ ).

У 4 пациентов (3 (6,1%) мужчин и 1 (14,3%) женщина) была диагностирована гетерогенная в отношении дифференцировки опухоль, уровень экспрессии  $\alpha$  РЭ у всех этих пациентов был низким. Среди 19 пациентов без указаний на степень дифференцировки опухоли, 11 показали высокую экспрессию  $\alpha$  РЭ, 8 – низкую, табл 17.

**Таблица 17** — Распределение больных по степени дифференцировки опухоли в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ.

Степень дифференцировки/ Уровень экспрессии $\alpha$ РЭ	Мужчины		Женщины	
	Высокий уровень экспрессии $\alpha$ РЭ	Низкий уровень экспрессии $\alpha$ РЭ	Высокий уровень экспрессии $\alpha$ РЭ	Низкий уровень экспрессии $\alpha$ РЭ
Высоко -/умеренно-дифференцированные опухоли	24 (53,3%)	25 (51,1%)	5 (38,5%)	2 (28,6%)
Низко-дифференцированные опухоли	16 (35,6%)	16 (32,6%)	2 (15,4%)	1 (14,3%)
Смешанные формы рака	-	3 (6,1%)	-	1 (14,3%)
Степень дифференцировки не указана	5 (11,1%)	5 (10,2%)	6 (46,1%)	3 (42,8%)
Всего	45 (100,0%)	49 (100,0%)	13 (100,0%)	7 (100,0%)
	94		20	

При анализе уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ обнаружено, что достоверно чаще низкий уровень экспрессии встречался во II стадии рака легкого у мужчин в сравнении с I и III стадиями данной группы, также этот показатель достоверно чаще определялся и в сравнении со II стадией группы с высоким уровнем экспрессии.

Влияния пола, возраста, морфологического строения опухоли, статуса курения и распространенности процесса на уровень экспрессии  $\alpha$  РЭ не отмечено.

## 2.14. Характеристика больных в зависимости от уровня экспрессии бета рецепторов эстрогенов ( $\beta$ РЭ)

По уровню экспрессии  $\beta$  РЭ 114 пациентов распределили на группы с низким и высоким уровнем по 57 больных. Из 94 (100%) пациентов - мужчин у 44 (46,8%) определялся низкий уровень экспрессии, среди которых у 1 пациента  $\beta$  РЭ в опухоли отсутствовали. У 50 (53,2%) мужчин выявлен высокий уровень экспрессии  $\beta$  РЭ. У женщин из 20 (100%) пациенток у 13 (65,0%) показатель был низким, у 7 (35,0%) – высоким. При сравнении с учетом пола с низким уровнем  $\beta$  РЭ достоверно больше было женщин, а высокий уровень  $\beta$  РЭ достоверно чаще определяли в мужской группе ( $p < 0,05$ ), табл 9.

По возрасту больные распределились следующим образом: среди молодых пациентов до 45 лет было 7 мужчин и 3 женщины. У 2 (15,4%) пациенток определялся низкий уровень экспрессии  $\beta$  РЭ, и 1 (14,3%) женщина была с высоким уровнем экспрессии. У мужчин, в данной возрастной группе, высокий уровень определялся у 4 (8,0%), низкий — у 3 (6,8%) пациентов.

В группе 46-55 лет мужчин было 29, низкий уровень экспрессии  $\beta$  РЭ выявлен у 17 (38,6%) больных, высокий у 12 (24,0%) пациентов. Женщин данной возрастной группы было 5 (38,4%), причем у всех из них определен низкий уровень экспрессии  $\beta$  РЭ.

В возрасте от 56 до 65 лет было 34 мужчины, среди которых пациентов с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ - 15 (34,1%) больных, с высоким - 19 (38,0%). Женщин в данной возрастной группе было 6, причем в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ они распределились поровну.

В старшей возрастной группе, 65 лет и более, из 24 пациентов-мужчин у 9 (20,5%) уровень экспрессии  $\beta$  РЭ был низким, у 15 (30,0%) - высоким. У 3 (42,9%) пациенток женского пола отметили высокий уровень экспрессии  $\beta$  РЭ и у 3 (23,1%) — низкий. При сравнении групп пациентов достоверные различия отсутствовали ( $p > 0,05$ ), табл 18.

**Таблица 18** — Распределение больных по возрасту в зависимости уровня экспрессии  $\beta$  РЭ.

Возраст/Уровень экспрессии $\beta$ РЭ	мужчины		женщины	
	Низкий уровень экспрессии $\beta$ РЭ	Высокий уровень экспрессии $\beta$ РЭ	Низкий уровень экспрессии $\beta$ РЭ	Высокий уровень экспрессии $\beta$ РЭ
До 45 лет	3 (6,8%)	4 (8,0%)	2 (15,4%)	1 (14,3%)
46-55 лет	17 (38,6%)	12 (24,0%)	5 (38,4%)	-
56-65 лет	15 (34,1%)	19 (38,0%)	3 (23,1%)	3 (42,9%)
Старше 65 лет	9 (20,5%)	15 (30,0%)	3 (23,1%)	3 (42,9%)
Всего	44 (100,0%)	50 (100,0%)	13 (100,0%)	7 (100,0%)
	94		20	

При анализе уровня экспрессии  $\beta$  РЭ в зависимости от статуса курения насчитывалось 69 курящих пациентов, среди которых было 34 (77,3%) мужчины с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ и 33 (66,0%) с высоким. Также курение в анамнезе было отмечено у 2-х пациенток, у которых отметили низкую экспрессию  $\beta$  РЭ.

В исследование были включены 32 некурящих пациента. Высокий уровень экспрессии  $\beta$  РЭ определили у 9 (18,0%) некурящих мужчин и всех 7 (100%) женщин данной группы. Низкий уровень экспрессии  $\beta$  РЭ был у 6 (13,6%) мужчин и 10 (76,9%) женщин. И у 13 больных статус курения не указан, из них 4 (9,1%) мужчины и 1 (7,7%) женщина с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ. В группе высокого уровня экспрессии было 8 (16,0%) мужчин.

Распределение на группы было одинаковым, а следовательно статус курения в анамнезе не влиял на экспрессию  $\beta$  РЭ. Достоверных различий в группах не получено ( $p > 0,05$ ), табл 19.

**Таблица 19** — Распределение больных по статусу курения в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ.

Уровень экспрессии/ статус курения	мужчины		женщины	
	Низкий уровень экспрессии $\beta$ РЭ	Высокий уровень экспрессии $\beta$ РЭ	Низкий уровень экспрессии $\beta$ РЭ	Высокий уровень экспрессии $\beta$ РЭ
Курильщики	34 (77,3%)	33 (66,0%)	2 (15,4%)	-
Некурящие	6 (13,6%)	9 (18,0%)	10 (76,9%)	7 (100%)
Статус курения не известен	4 (9,1%)	8 (16,0%)	1 (7,7%)	-
Всего	44 (100,0%)	50 (100,0%)	13 (100,0%)	7 (100,0%)
	94		20	

Из 51 пациента с локальным опухолевым процессом мужчин было 41: у 21 (47,7%) определялся низкий, у 20 (40,0%) высокий уровень экспрессии  $\beta$  РЭ. Среди женщин в группе с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ вошли 8 (61,5%) пациенток, в группе с высоким – 2 (28,6%).

При местно-распространенном процессе из 63 пациентов, высокий уровень экспрессии отметили у 30 (60,0%) мужчин и у 5 (71,4%) женщин. В группе с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ было 5 (38,5%) женщин и 23 (52,3%) мужчин. Достоверных различий в группах не получено ( $p > 0,05$ ), табл 20.

**Таблица 20** — Распределение больных по распространенности процесса в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ.

Распространенность процесса/уровень экспрессии $\beta$ РЭ	Мужчины		Женщины	
	Высокий уровень экспрессии $\beta$ РЭ	Низкий уровень экспрессии $\beta$ РЭ	Высокий уровень экспрессии $\beta$ РЭ	Низкий уровень экспрессии $\beta$ РЭ
Локальный процесс	20 (40,0%)	21 (47,7%)	2 (28,6%)	8 (61,5%)
Местно-распространенный рак	30 (60,0%)	23 (52,3%)	5 (71,4%)	5 (38,5%)
Всего	50 (100,0%)	44 (100,0%)	7 (100,0%)	13 (100,0%)
	94		20	

Из 33 пациентов с I стадией процесса низкий уровень экспрессии  $\beta$  РЭ встречался у 13 (29,5%) мужчин и 6 (46,2%) женщин, высокий же определялся у 13 (26,0%) мужчин и 1 (14,3%) женщины ( $p>0,05$ ).

При II стадии было 48 больных, среди которых с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ было 20 (45,5%) мужчин и 6 (46,2%) женщин. Высокий уровень экспрессии  $\beta$  РЭ определялся у 18 (36,0%) мужчин и 4 (57,1%) женщин. Достоверных различий для II стадии также не достигнуто ( $p>0,05$ ).

При оценке уровня экспрессии  $\beta$  РЭ у пациентов с III стадией, которых насчитывалось 33, было 19 (38,0%) мужчин и 2 (28,6%) женщины с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ. В группе с низким уровнем экспрессии было 11 (25,0%) мужчин и 1 (7,6%) женщина. Несмотря на числовые различия, статистически достоверных различий между группами не достигнуто ( $p>0,05$ ), табл 21.

**Таблица 21** — Уровень экспрессии  $\beta$  РЭ в зависимости от стадии заболевания.

Стадия заболевания/уровень экспрессии	Мужчины		Женщины	
	Высокий уровень экспрессии $\beta$ РЭ	Низкий уровень экспрессии $\beta$ РЭ	Высокий уровень экспрессии $\beta$ РЭ	Низкий уровень экспрессии $\beta$ РЭ
I стадия	13 (26,0%)	13(29,5%)	1 (14,3%)	6 (46,2%)
II стадия	18 (36,0%)	20 (45,5%)	4 (57,1%)	6 (46,2%)
III стадия	19 (38,0%)	11 (25,0%)	2 (28,6%)	1 (7,6%)
Всего	50 (100,0%)	44 (100,0%)	7 (100,0%)	13 (100,0%)
	94		20	

Как уже упоминалось выше, у всех 20 женщин диагностирована аденокарцинома. У 94 мужчин опухоли были представлены 2 основными формами: аденокарцинома (36) и плоскоклеточный рак (55). Еще у 3 пациентов-

мужчин выявлен смешанный (2) и недифференцированный рак (1), у всех была диагностирована III стадия заболевания.

Мужчины с плоскоклеточным вариантом опухоли распределились на группы: 30 с низким и 25 — с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ в опухолевых клетках.

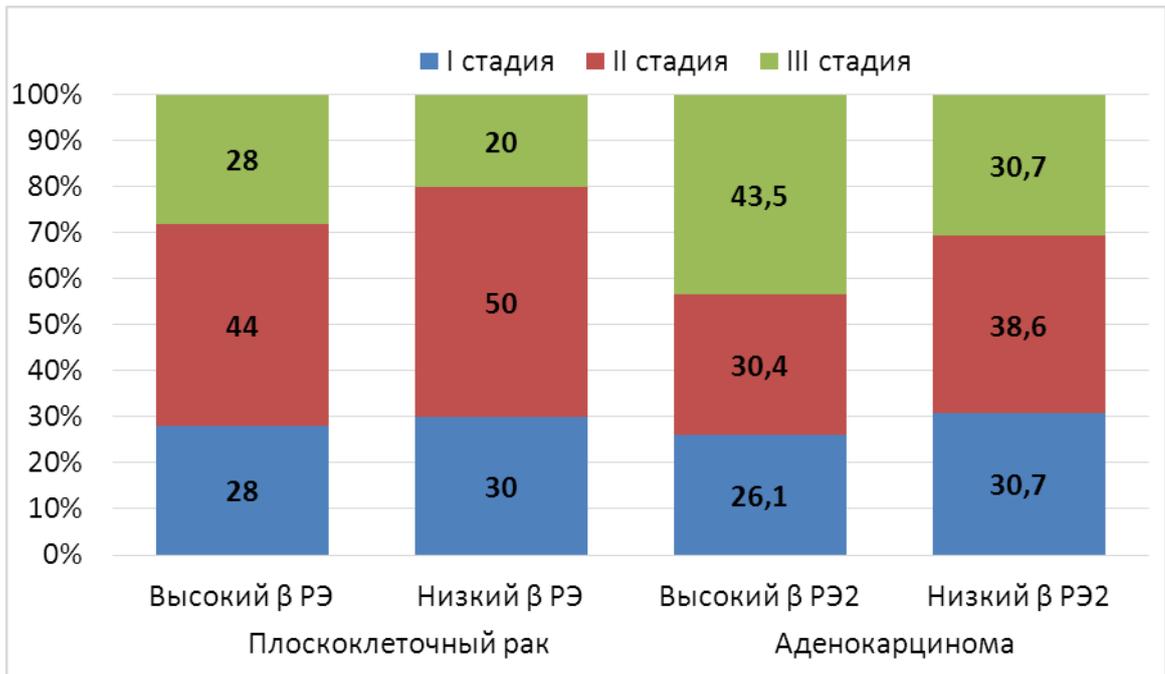
В группе с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ I стадия выявлена у 7 (28,0%) пациентов, II стадия — у 11 (44,0%), III стадия — у 7 (28,0%) больных. В группе с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ отмечена следующая распространенность: I стадия — 9 (30,0%); II стадия — 15 (50,0%); III стадия — 6 (20,0%).

Статистически достоверных различий в группах с высоким и низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ у мужчин с плоскоклеточным раком легкого не получено ( $p > 0,05$ ).

Пациенты с аденокарциномой легкого также были разделены на 2 группы: с высоким (23) и низким (13) уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ, что оказалось статистически недостоверно ( $p > 0,05$ ).

В группе с высоким уровнем экспрессии: I стадия отмечена у 6 (26,1%), II — у 7 (30,4%) и III стадия — у 10 (43,5%) пациентов соответственно.

В группе больных с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ в опухолевых клетках пациенты распределились по стадиям следующим образом: I стадия — 4 (30,7%), II стадия — 5 (38,6%) и III стадия 4 (30,7%) больных соответственно. Числовые различия у пациентов III стадии с аденокарциномой легкого оказались статистически недостоверны  $\beta$  РЭ ( $p > 0,05$ ), рисунок 1.

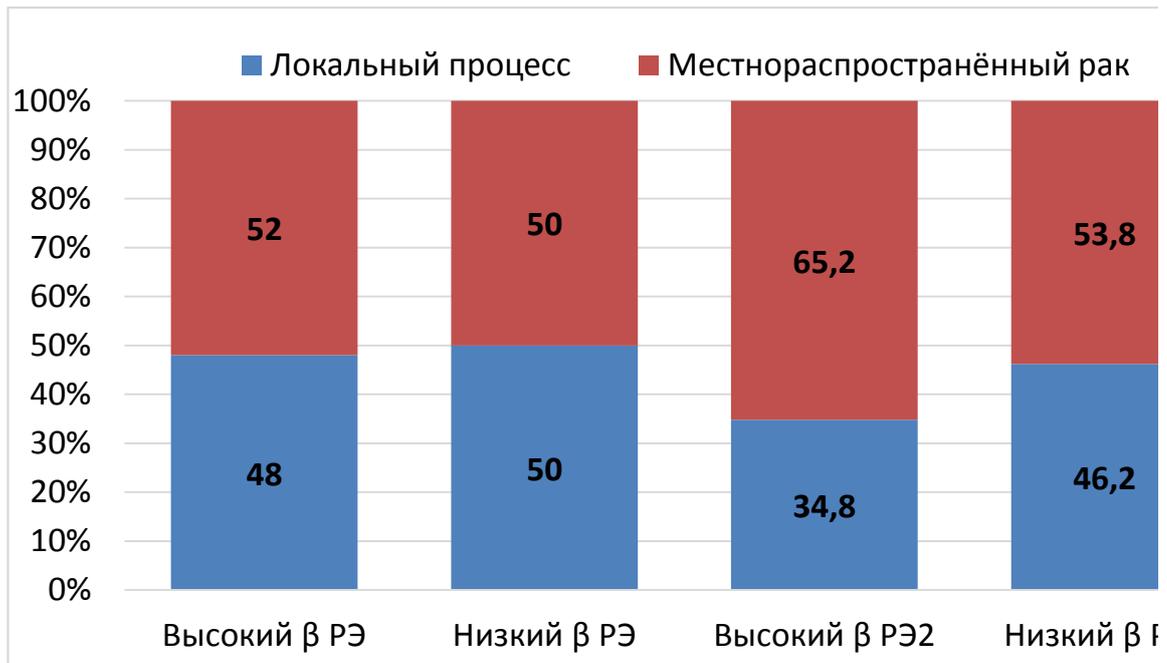


**Рисунок 1** — Распределение мужчин по стадиям в зависимости от уровня экспрессии β PЭ и гистологического типа опухоли.

По распространенности процесса у мужчин с плоскоклеточным раком легкого отметили равномерное распределение пациентов в зависимости от уровня экспрессии β PЭ: локальный процесс диагностирован у 12 (48,0%) больных с высоким уровнем экспрессии и у 15 (50,0%) — с низким; при местно-распространенном процессе — 13 (52,0%) и 15 (50,0%) соответственно.

Распределение пациентов с аденокарциномой легкого по распространенности процесса в группе с высоким уровнем экспрессии β PЭ: локальный процесс диагностирован у 8 (34,8%), а местно-распространенный — у 15 (65,2%) больных, статистически достоверная разница не получена ( $p > 0,05$ )

В группе с низким уровнем экспрессии β PЭ пациентов было примерно поровну: 6 (46,2%) с локальным и 7 (53,8%) с местно-распространенным процессом, рисунок 2.



**Рисунок 2** — Распределение мужчин по распространенности процесса в зависимости от уровня экспрессии β PЭ и морфологического варианта опухоли.

Таким образом, группы больных сравнимы по указанным выше характеристикам: распределение по группам случайно и отрицает популяционное разнообразие больных раком легкого.

При определении уровня экспрессии β PЭ у разных морфологических форм рака нами обнаружено, что у мужчин в группе с высоким уровнем экспрессии β PЭ количество пациентов с аденокарциномой легкого и плоскоклеточным раком оказалось примерно одинаковым - 23 (46,0%) и 25 (50,0%) больных соответственно. Еще в этой группе было 2 (4,0%) пациента с недифференцированным и смешанным (железисто-плоскоклеточным) раком легкого.

У всех 20 пациенток диагностирована аденокарцинома, в группе с высоким уровнем экспрессии β PЭ было 7 из них, и у 13 определен низкий уровень экспрессии β PЭ в опухолевых клетках, табл 22.

**Таблица 22** — Распределение больных по морфологическому варианту опухоли в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ.

<b>Морфологическая верификация/ Уровень экспрессии <math>\beta</math> РЭ</b>	<b>Мужчины</b>		<b>Женщины</b>	
	<b>Высокий уровень экспрессии <math>\beta</math> РЭ</b>	<b>Низкий уровень экспрессии <math>\beta</math> РЭ</b>	<b>Высокий уровень экспрессии <math>\beta</math> РЭ</b>	<b>Низкий уровень экспрессии <math>\beta</math> РЭ</b>
Аденокарцинома	23 (46,0%)	13 (29,5%)	7 (100,0%)	13 (100,0%)
Плоскоклеточный рак	25 (50,0%)	30 (68,2%)	-	-
Смешанный (железисто-плоскоклеточный) рак	1 (2,0%)	1 (2,3%)	-	-
Недифференцированный рак	1 (2,0%)	-	-	-
Всего	50 (100,0%)	44 (100,0%)	7 (100,0%)	13 (100,0%)
	94		20	

При анализе экспрессии  $\beta$  РЭ в опухолях разной степени дифференцировки нами не получено достоверных различий при сравнении данных групп ( $p > 0,05$ ).

У мужчин в группе с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ было 23 (46,0%) пациента с высоко-/умеренно-дифференцированными опухолями, 19 (38,0%) – с низко-дифференцированными, у 2 (4,0%) опухоли имели смешанную дифференцировку и у 6 (12,0%) больных не было указаний на степень дифференцировки в гистологическом заключении. Статистически достоверных различий не получено ( $p > 0,05$ ).

В группе с низким уровнем экспрессии среди мужчин было 26 (59,1%) пациентов с высоко-/умеренно-дифференцированным раком легкого, 13 (29,5%) — с низкодифференцированным, у 1 (2,3%) больного отметили смешанную дифференцировку опухоли и у 4 (9,1%) отсутствовали данные о степени дифференцировки клеток. Достоверных различий также не получено ( $p > 0,05$ ).

Среди женщин в группе с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ было 3 (42,9%) пациентки с высоко-/умеренно-дифференцированными опухолями и 4 (57,1%) — не имели данных по степени дифференцировки рака.

В группе низкого уровня экспрессии было 4 (30,7%) женщины с высоко/умеренно-дифференцированным раком легкого, 3 (23,1%) – с низкодифференцированным, у 1 (7,8%) больной выявлена смешанная дифференцировка опухоли и у 5 (38,4%) пациенток отсутствовали данные о степени дифференцировки опухоли. Достоверных различий также не получено ( $p>0,05$ ), табл 23.

**Таблица 23** — Распределение больных по степени дифференцировки опухоли в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ.

Степень дифференцировки/ Уровень экспрессии $\beta$ РЭ	Мужчины		Женщины	
	Высокий уровень экспрессии $\beta$ РЭ	Низкий уровень экспрессии $\beta$ РЭ	Высокий уровень экспрессии $\beta$ РЭ	Низкий уровень экспрессии $\beta$ РЭ
Высоко -/умеренно-дифференцированные опухоли	23 (46,0%)	26 (59,1%)	3 (42,9%)	4 (30,7%)
Низко-дифференцированные опухоли	19 (38,0%)	13 (29,5%)	-	3 (23,1%)
Смешанные формы рака	2 (4,0%)	1 (2,3%)	-	1 (7,8%)
Степень дифференцировки не указана	6 (12,0%)	4 (9,1%)	4 (57,1%)	5 (38,4%)
Всего	50 (100,0%)	44 (100,0%)	7 (100,0%)	13 (100,0%)
	94		20	

Таким образом, уровень экспрессии  $\beta$  РЭ в опухолевых клетках не коррелировал с полом, возрастом, статусом курения, распространенностью процесса, морфологическим вариантом и степенью дифференцировки опухоли.

### 2.15. Индекс массы тела (индекс Кетле)

Установлено, что клетки жировой ткани экспрессируют  $\beta$  рецепторы эстрогенов. Один из основных механизмов влияния половых гормонов на жировую ткань – прямая регуляция активности липопротеинлипазы, фермента регулирующего накопления триглицеридов в адипоцитах. У женщин

репродуктивного возраста активность указанного фермента выше в жировой ткани бедер и ягодиц, чем в подкожной жировой клетчатке абдоминальной области. После менопаузы активность липопротеинлипазы снижается, и адипоциты бедренно-ягодичной области уменьшаются в размерах, то есть происходит относительное перераспределение жира.

Индекс Кетле рассчитывается по формуле  $\text{масса тела}/\text{рост}^2$ . С учетом возраста исследуемых пациентов дефицит массы тела, показатели нормы и при ожирении представлены в таблице, табл 24.

**Таблица 24** — Интерпретация показателей ИМТ (В соответствии с рекомендациями ВОЗ).

<b>Индекс массы тела</b>	<b>Соответствие между массой человека и его ростом</b>
Менее 20	недостаточная (дефицит) масса тела
20-25	норма
25—30	избыточная масса тела (предожирение)
30—35	ожирение I (первой) степени
35—40	ожирение II (второй) степени
40 и более	ожирение III (третьей степени) - морбидное

Анализ пациентов с учетом индекса массы тела производился у 114 больных (94 мужчин и 20 женщин). Пациентов с дефицитом массы тела было 6 человек, из которых в группе с высоким и низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ было по 3 пациента, что составило 5,2% и 5,4% соответственно. Масса тела в пределах нормы определена у 36 больных, избыточная (предожирение) — у 43, ожирение I степени — у 21, ожирение II степени — у 8.

У мужчин достоверно чаще определяли индекс Кетле в пределах 20-30 ( $p < 0,05$ ). Из 94 мужчин у 32 ИМТ был в пределах нормы, у 36 отмечена избыточная масса тела. У 5 мужчин отмечен дефицит массы тела, ожирение I степени наблюдали у 17, а II — у 4 больных. Мужчин распределили на равнозначные группы с высоким и низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ.

Из 20 пациенток у 1 (7,8%) отмечен дефицит массы тела с одновременной высокой экспрессией  $\alpha$  РЭ. При нормальном ИМТ у 2(15,5%) экспрессия  $\alpha$  РЭ была высокой, и у 2 (28,6%) — низкой. Среди пациенток с избыточной массой тела у 4 (30,3%) определялся высокий, и у 3 (42,8%) низкий уровень экспрессии  $\alpha$  РЭ. В группе с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ и ожирением I и II степени было по 3 (23,2%), в группе с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ по 1 (14,3%) соответственно.

При анализе нашего материала не выявлено значимой корреляции между индексом Кетле и уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ в опухолевых клетках. Во всех группах с учетом ИМТ высокий и низкий уровень экспрессии  $\alpha$  РЭ встречались примерно одинаково, табл 25.

**Таблица 25** — Распределение больных по индексу Кетле в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ.

Соответствие между массой человека и его ростом	Вся группа		Мужчины		Женщины	
	Высокий уровень экспрессии $\alpha$ РЭ	Низкий уровень экспрессии $\alpha$ РЭ	Высокий уровень экспрессии $\alpha$ РЭ	Низкий уровень экспрессии $\alpha$ РЭ	Высокий уровень экспрессии $\alpha$ РЭ	Низкий уровень экспрессии $\alpha$ РЭ
Дефицит массы тела	3(5,2%)	3(5,4%)	2 (4,4%)	3 (6,1%)	1(7,8%)	-
Нормальная масса тела	18(31,0%)	18(32,1%)	16(35,6%)	16(32,7%)	2(15,5%)	2(28,6%)
Избыточная масса тела	22(37,9%)	21(37,5%)	18(40,0%)	18(36,7%)	4 (30,3%)	3 (42,8%)
Ожирение I степени	11(19,0%)	10(17,9%)	8 (17,8%)	9 (18,4%)	3 (23,2%)	1 (14,3%)
Ожирение II степени	4(6,9%)	4(7,1%)	1 (2,2%)	3(6,1%)	3 (23,2%)	1 (14,3%)
Всего	58(100%)	56(100%)	45 (100%)	49(100%)	13 (100%)	7 (100%)
	114		94		20	

При анализе пациентов в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ и ИМТ определяется закономерность. При дефиците, норме и ожирении I степени достоверно чаще встречался высокий уровень экспрессии — у 4 (7,0%); 22 (38,6%) и 15(26,3%) пациентов соответственно, низкий уровень определялся у 2

(3,5%); 15(26,3%) и 7(12,3%) больных соответственно ( $p<0,05$ ). Для пациентов с избыточной массой тела характерна обратная картина — достоверно чаще встречались больные с низким уровнем экспрессии по сравнению с высоким: 27(47,4%) и 15 (26,3%) пациентов соответственно ( $p<0,05$ ). При II степени ожирения – был только 1(1,8%) пациент с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ и 6(10,5%) с низким, табл 26.

**Таблица 26** — Распределение больных по индексу Кетле в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ.

Соответствие между массой человека и его ростом	Вся группа		Мужчины		Женщины	
	Высокий уровень экспрессии $\beta$ РЭ	Низкий уровень экспрессии $\beta$ РЭ	Высокий уровень экспрессии $\beta$ РЭ	Низкий уровень экспрессии $\beta$ РЭ	Высокий уровень экспрессии $\beta$ РЭ	Низкий уровень экспрессии $\beta$ РЭ
Дефицит массы тела	4 (7,0%)	2 (3,5%)	4(8,0%)	1(2,3%)	-	1(7,8%)
Нормальная масса тела	22 (38,6%)	15(26,3%)	21(42,0%)	12(27,4%)	1(14,3%)	4(30,2%)
Избыточная масса тела	15 (26,3%)	27(47,4%)	13(26,0%)	24(54,5%)	3(42,8%)	4(30,2%)
Ожирение I степени	15(26,3%)	7(12,3%)	13(26,0%)	5(11,4%)	2 (28,6%)	2(15,4%)
Ожирение II степени	1(1,8%)	6(10,5%)	-	5(11,4%)	1 (14,3%)	2(15,4%)
Всего	57(100,0%)	57(100,0%)	50(100,0%)	44(100,0%)	7(100,0%)	13 (100,0%)
	114		94		20	

Таким образом, в исследуемой группе больных не найдена зависимость роста-весового показателя и уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ в опухолевых клетках рака легкого. Однако видим корреляцию индекса Кетле с уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ: достоверно чаще встречался высокий уровень экспрессии  $\beta$  РЭ у пациентов с дефицитом, нормальной массой тела и ожирением I степени, по сравнению с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ ( $p<0,05$ ). Для пациентов с избыточной массой тела характерна обратная картина — больных с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ оказалось достоверно больше, чем тех, у кого в опухолевых клетках уровень экспрессии был высоким ( $p<0,05$ ).

## 2.16. Характеристика больных в зависимости от проведения адъювантного лечения

Оценивая отдаленные результаты лечения рака легкого и влияние на них уровня экспрессии РЭ необходимо учитывать проведение больным адъювантного лечения, как одного из факторов, способных повлиять на безрецидивный период и общую выживаемость.

Из 114 пациентов 37 получали химиотерапию. Среди них было 16 (33,4%) больных со II и 21 (66,6%) с III стадией заболевания, табл 27.

**Таблица 27** — Распределение больных по полу и проведению адъювантной терапии в зависимости от стадии заболевания.

<b>Стадия заболевания/Адъювантное лечение</b>	<b>I стадия</b>	<b>II стадия</b>	<b>III стадия</b>
Мужчины, получавшие АХТ	-	13 (27,1%)	18 (54,5%)
Мужчины, не получавшие АХТ	26 (78,8%)	25 (52,0%)	12 (36,4%)
Женщины, получавшие АХТ	-	3 (6,3%)	3 (9,1%)
Женщины, не получавшие АХТ	7 (21,2%)	7 (14,6%)	-
<b>Всего</b>	33 (100,0%)	48 (100,0%)	33 (100,0%)
	114		

При локальном процессе послеоперационная химиотерапия выполнена 5 (9,8%) больным, а с местно-распространенным раком легкого адъювантное лечение было проведено половине пациентов — 32 (50,7%), в основном (28) мужчинам, табл 28.

**Таблица 28** — Распределение больных по полу и проведению адьювантой терапии в зависимости от распространенности процесса.

<b>Распространенность процесса/Адьювантное лечение</b>	<b>Локальный процесс</b>	<b>Местно-распространенный процесс</b>
Мужчины, получавшие АХТ	3 (5,9%)	28 (44,4%)
Мужчины, не получавшие АХТ	38 (74,5%)	25 (39,8%)
Женщины, получавшие АХТ	2 (3,9%)	4 (6,3%)
Женщины, не получавшие АХТ	8 (15,7%)	6 (9,5%)
<b>Всего</b>	51 (100,0%)	63(100,0%)
	114	

По стадиям в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ пациентов распределили следующим образом: в группе с высоким уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ 7 больных (5 (35,7%) мужчин и 2 (40,0%) женщины) со II стадией заболевания и 12 (9 (64,3%) мужчин и 3 (60,0%) женщины) – с III стадией рака легкого. В группе низкого уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ со II и III стадией рака легкого было по 9 больных, среди которых была единственная женщина с низким уровнем экспрессии женщина  $\alpha$  РЭ. Распределение на группы по стадиям было равномерным, а при учете пола пациентов различия оказались статистически недостоверными ( $p > 0,05$ ), табл 29.

**Таблица 29** — Распределение больных, получавших адъювантную химиотерапию, по стадиям в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ.

Стадия заболевания/ уровень экспрессии $\alpha$ РЭ	Мужчины		Женщины	
	Высокий уровень экспрессии $\alpha$ РЭ	Низкий уровень экспрессии $\alpha$ РЭ	Высокий уровень экспрессии $\alpha$ РЭ	Низкий уровень экспрессии $\alpha$ РЭ
I стадия	–	–	–	–
II стадия	5 (35,7%)	8 (47,1%)	2 (40,0%)	1 (100,0%)
III стадия	9 (64,3%)	9 (52,9%)	3 (60,0%)	-
Всего	14 (100,0%)	17 (100,0%)	5 (100,0%)	1 (100,0%)
	31		6	

Среди пациентов с локальным процессом высокий уровень экспрессии  $\alpha$  РЭ определялся у 2 (14,3%) мужчин и 1 (20,0%) женщины. При местно-распространенном раке легкого в группе с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ было 12 (85,7%) мужчин и 4 (80,0%) женщины. В группе с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ был 1 (5,9%) пациент-мужчина с локальным и 16 (94,1%) с местно-распространенным процессом. Среди женщин в данной группе была лишь 1 (100,0%) больная с локальным раком легкого. Достоверных различий групп не достигнуто ( $p > 0,05$ ), табл 30.

**Таблица 30** — Распределение больных, получавших адъювантную химиотерапию, по распространенности процесса в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ.

Стадия заболевания/уровень экспрессии $\alpha$ РЭ	Мужчины		Женщины	
	Высокий уровень экспрессии $\alpha$ РЭ	Низкий уровень экспрессии $\alpha$ РЭ	Высокий уровень экспрессии $\alpha$ РЭ	Низкий уровень экспрессии $\alpha$ РЭ
Локальный процесс	2 (14,3%)	1 (5,9%)	1 (20,0%)	1 (100,0%)
Местно-распространенный процесс	12 (85,7%)	16 (94,1%)	4 (80,0%)	-
Всего	14 (100,0%)	17 (100,0%)	5 (100,0%)	1 (100,0%)
	31		6	

В группе с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ пациентов мужчин с III стадией рака легкого, получавших АХТ, было в 2 раза больше, чем больных со II стадией процесса – 13 (72,2%) и 5 (27,8%) соответственно ( $p < 0,05$ ). В группе с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ у мужчин наблюдалась обратная картина больных со II стадией процесса (8 (61,5%)), получивших адьювантное лечение, было больше в 2 раза, чем тех, у кого диагностировали III стадию рака легкого (5 (38,5%)). Различия оказались статистически достоверными ( $p < 0,05$ ). Для женщин, получивших послеоперационную химиотерапию, различия были такими же как у мужчин, однако, они оказались статистически недостоверными ( $p > 0,05$ ), табл 31.

**Таблица 31** - Распределение больных, получавших адьювантную химиотерапию, по стадиям в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ.

Стадия заболевания /уровень экспрессии $\beta$ РЭ	Мужчины		Женщины	
	Высокий уровень экспрессии $\beta$ РЭ	Низкий уровень экспрессии $\beta$ РЭ	Высокий уровень экспрессии $\beta$ РЭ	Низкий уровень экспрессии $\beta$ РЭ
I стадия	–	–	–	–
II стадия	5 (27,8%)	8 (61,5%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)
III стадия	13 (72,2%)	5 (38,5%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)
<b>Всего</b>	18 (100,0%)	13 (100,0%)	3 (100,0%)	3 (100,0%)
	31		6	

В группе с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ все мужчины были с местно-распространенным раком легкого - 18 (100,0%) больных. В группе с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ местно-распространенный рак легкого встречался у 10 (76,9%) больных, а локальный процесс — у 3 (23,1%).

Таким образом, пациенты с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ достоверно чаще получали химиотерапию после хирургического лечения, чем больные с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ ( $p < 0,05$ ), табл 32.

**Таблица 32** — Распределение больных, получавших адъювантную химиотерапию, по распространенности процесса в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ.

Распространенность процесса/уровень экспрессии $\beta$ РЭ	Мужчины		Женщины	
	Высокий уровень экспрессии $\beta$ РЭ	Низкий уровень экспрессии $\beta$ РЭ	Высокий уровень экспрессии $\beta$ РЭ	Низкий уровень экспрессии $\beta$ РЭ
Локальный процесс	-	3 (23,1%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)
Местно-распространенный процесс	18 (100,0%)	10 (76,9%)	2 (66,7%)	2 (66,7%)
Всего	18 (100,0%)	13 (100,0%)	3 (100,0%)	3 (100,0%)
	31		6	

Таким образом, уровень экспрессии  $\alpha$  РЭ коррелировался со стадией процесса: низкий уровень экспрессии встречался во II стадии рака легкого у мужчин достоверно чаще, чем у пациентов с I и III стадиями ( $p < 0,05$ ). Также во II стадии достоверно чаще определялся низкий уровень  $\alpha$  РЭ в сравнении с высоким. Влияния пола, возраста, морфологического строения опухоли, статуса курения и распространенности процесса на уровень экспрессии  $\alpha$  РЭ не отмечено.

Уровень экспрессии  $\beta$  РЭ в опухолевых клетках не коррелировался с полом, возрастом, статусом курения, распространенностью процесса, морфологическим вариантом и степенью дифференцировки опухоли.

### 2.17. Статистическая обработка данных

Статистический анализ результатов проводили с помощью программы «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  $\chi^2$  с поправкой Йейтса на непрерывность и двусторонний вариант точного критерия Фишера Р (при значениях ожидаемых чисел меньше 5).

95% доверительный интервал (ДИ<sub>95</sub>) для доли определен на основе биномиального распределения.

Для оценки различий количественных данных между попарно 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%-доверительный интервал (95% ДИ) значений для медианы;
- значение р.

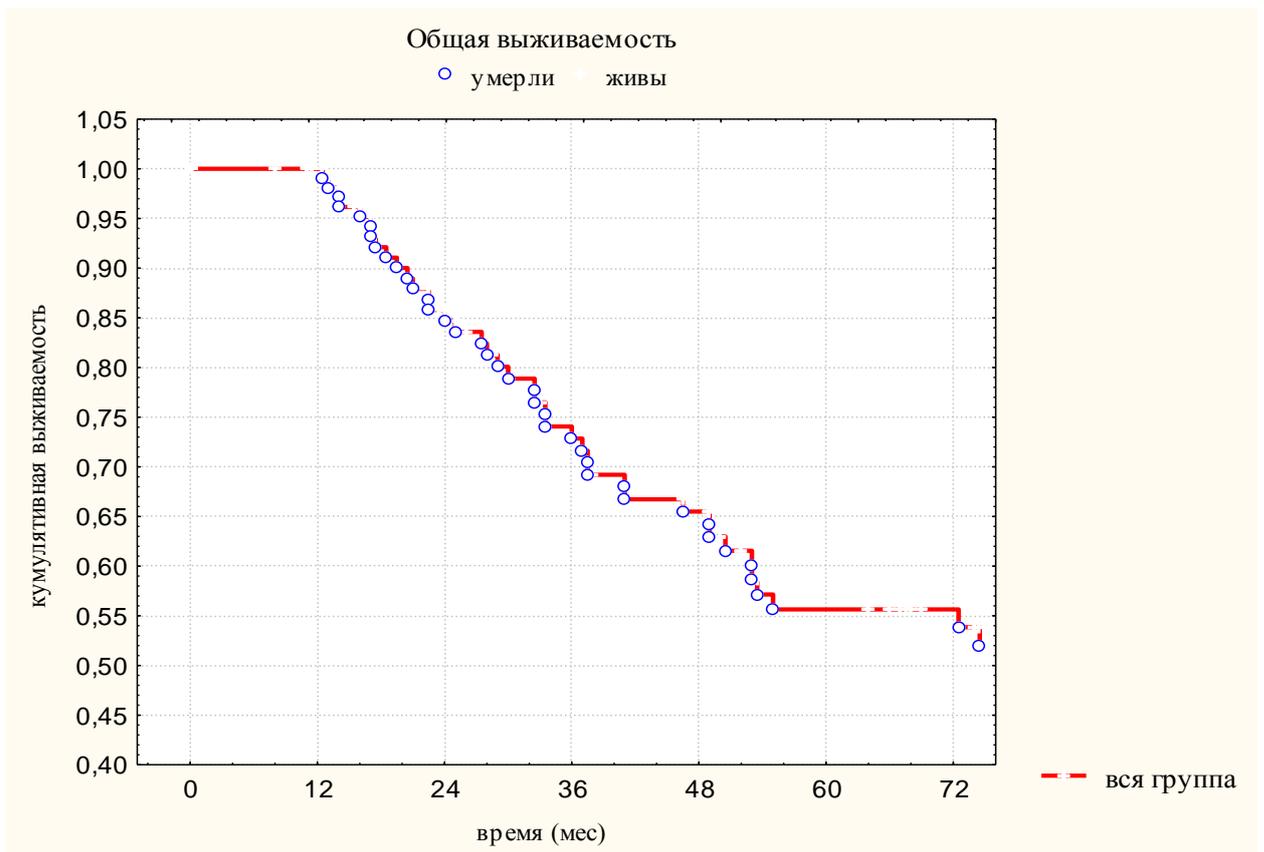
Отдаленные результаты рассчитаны product-limit методом по Kaplan—Meier. Для сравнения кривых выживаемости двух групп изучаемых больных, рассчитанных по методу Kaplan—Meier, использовали критерий Gehan—Wilcoxon.

Уровень значимости критерия (максимальная приемлемая вероятность ошибки I типа)  $\alpha$  нами был принят 0,05 (5%).

### ГЛАВА 3. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЛЕГКОГО В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ ЭСТРОГЕНОВ

Анализ общей выживаемости 114 радикально оперированных больных, переживших годовой срок, показал, что 3-летняя общая выживаемость составила 72,8%. К 5-летнему сроку наблюдения она снизилась до 55,6%. В течение следующего года наблюдения показатель общей выживаемости остался неизменным (Рисунок 1).

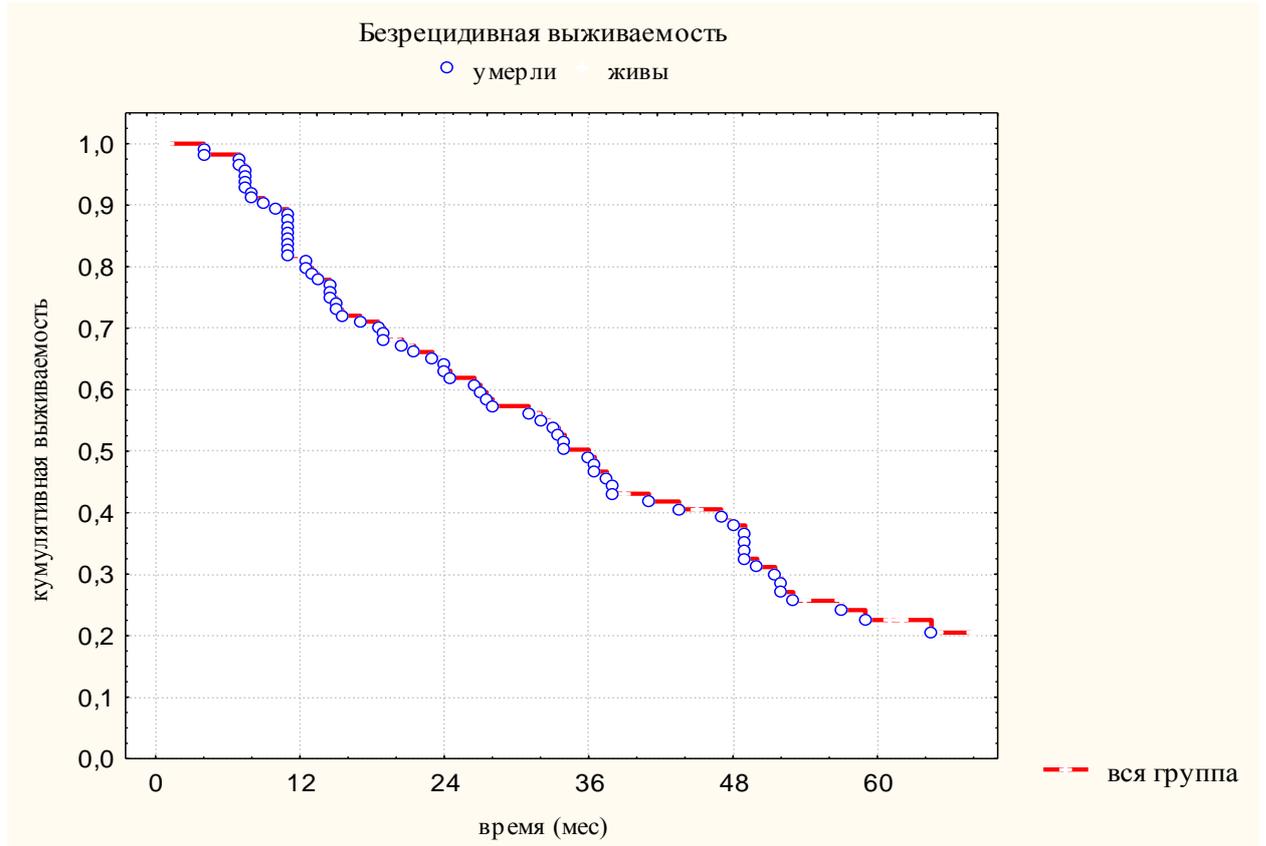
Медиана общей выживаемости составила 77,5 месяца. Данная кривая построена без учета каких-либо факторов, влияющих на прогноз рака легкого (распространенности, пола, возраста, гистологии, и др.) и соответственно вне зависимости от уровня экспрессии РЭ.



**Рисунок 1** — Общая выживаемость больных раком легкого в нашем исследовании.

Безрецидивная выживаемость пациентов в общей группе представлена на рисунке 2, где 1-летний срок без признаков прогрессирования прожили 81,7% пациентов. К 3-му году наблюдения прогрессирование процесса отмечено более чем у половины больных, а 3-х летняя безрецидивная выживаемость составляет 49,1%. Далее за следующие 2 года наблюдения прогрессирование отмечается еще у ¼ всех пациентов и 5-летний показатель снижается до 22,5%.

Медиана безрецидивной выживаемости составила 34,4 мес.



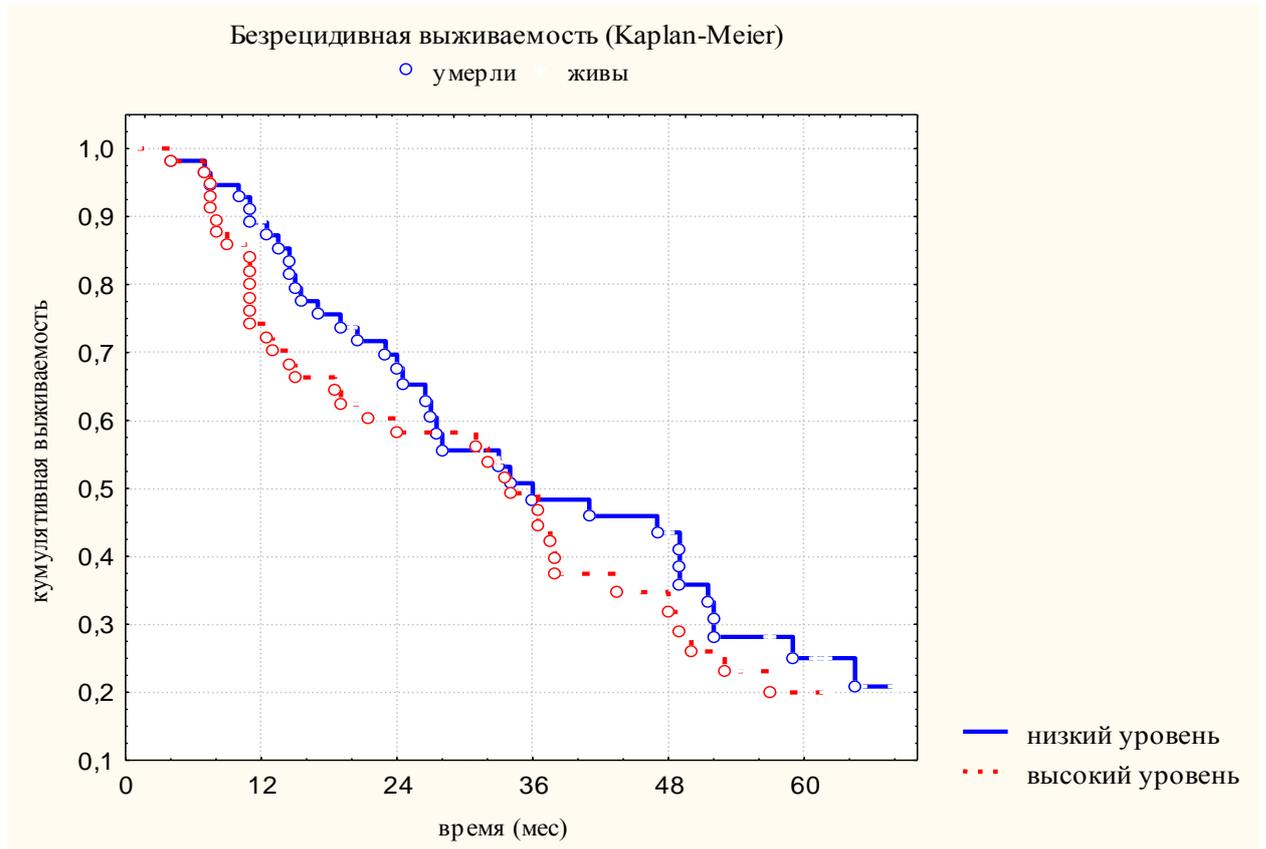
**Рисунок 2** — Безрецидивная выживаемость больных в общей группе.

### 3.1. Прогностическая роль уровня экспрессии альфа рецепторов эстрогенов ( $\alpha$ РЭ)

На рисунке 3 представлена безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ, где годовой порог без признаков прогрессирования прожили 88,0% больных с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ и 74,0% - с высоким. Безрецидивная выживаемость для 3-х летнего периода как для группы низкого, так и высокого уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ составляет 49,0%. Безрецидивная выживаемость на 5-м году наблюдения у пациентов с высоким

уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ составляет 20,0%, в группе низкого уровня экспрессии – 26,0%. При сравнении групп с низким и высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ статистически значимой разницы не получено ( $p=0,3$ ).

Медиана безрецидивной выживаемости группы низкого уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ составила 36,0 месяцев; для больных с высоким — 34,6 месяцев.

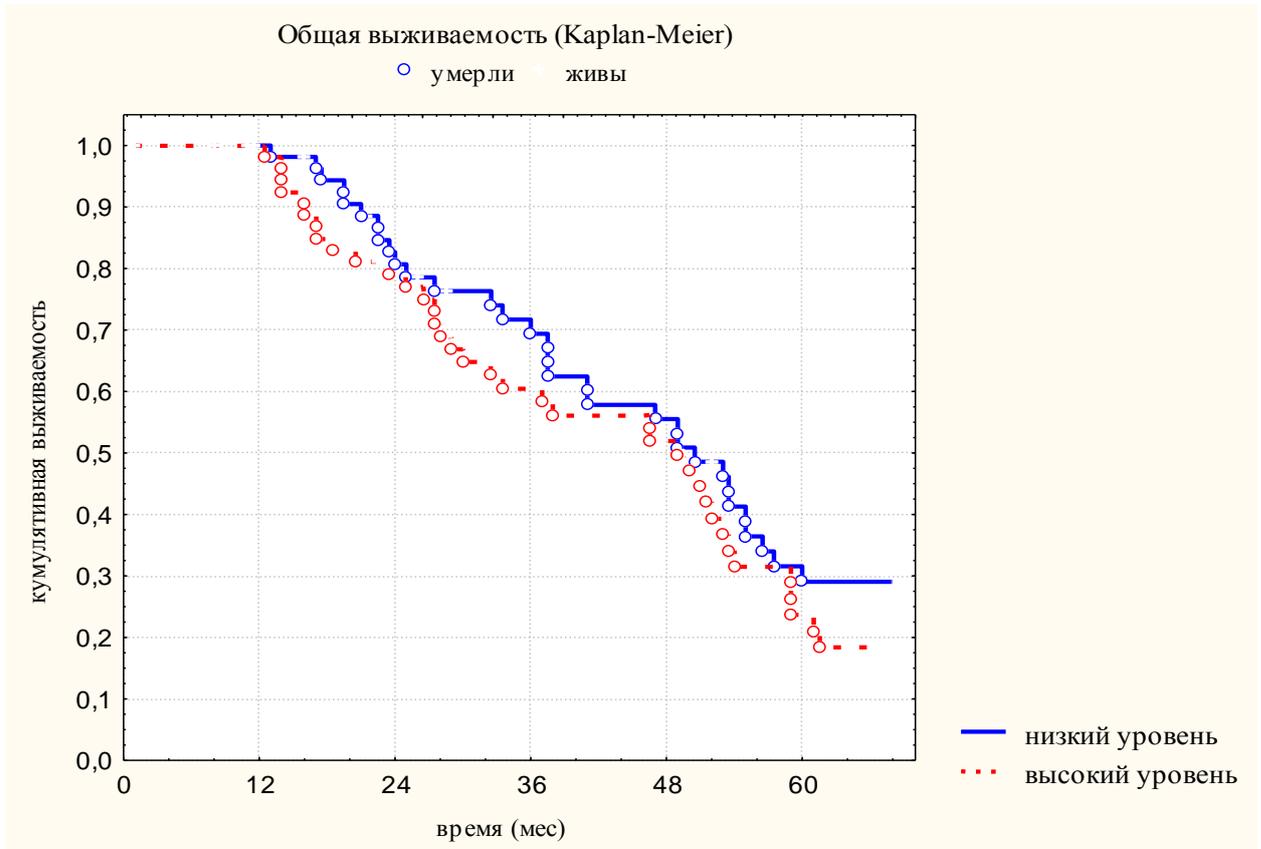


**Рисунок 3** — Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ.

При анализе общей выживаемости в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ также не получено достоверных различий между группами высокого и низкого уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ ( $p=0,3$ ).

Общая выживаемость для 3-х летнего срока в группе высокого уровня экспрессии составила 60,3%, для группы низкого — 70,0% (рис. 4). Наличие в опухолевой ткани высокого уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ характеризует 5-летнюю общую выживаемость на уровне 22,3%. При низком уровне экспрессии  $\alpha$  РЭ 5-летняя общая выживаемость равна 30,3%.

Медиана выживаемости для группы пациентов с низким уровнем экспрессии составила 50,1 мес., при высоком— 48,8 мес.



**Рисунок 4** — Общая выживаемость больных в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ.

Следовательно, несмотря на числовые различия показателей выживаемости при сравнении групп высокого и низкого уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ, статистически достоверных различий не получено как для общей выживаемости, так и для безрецидивной ( $p=0,3$ ).

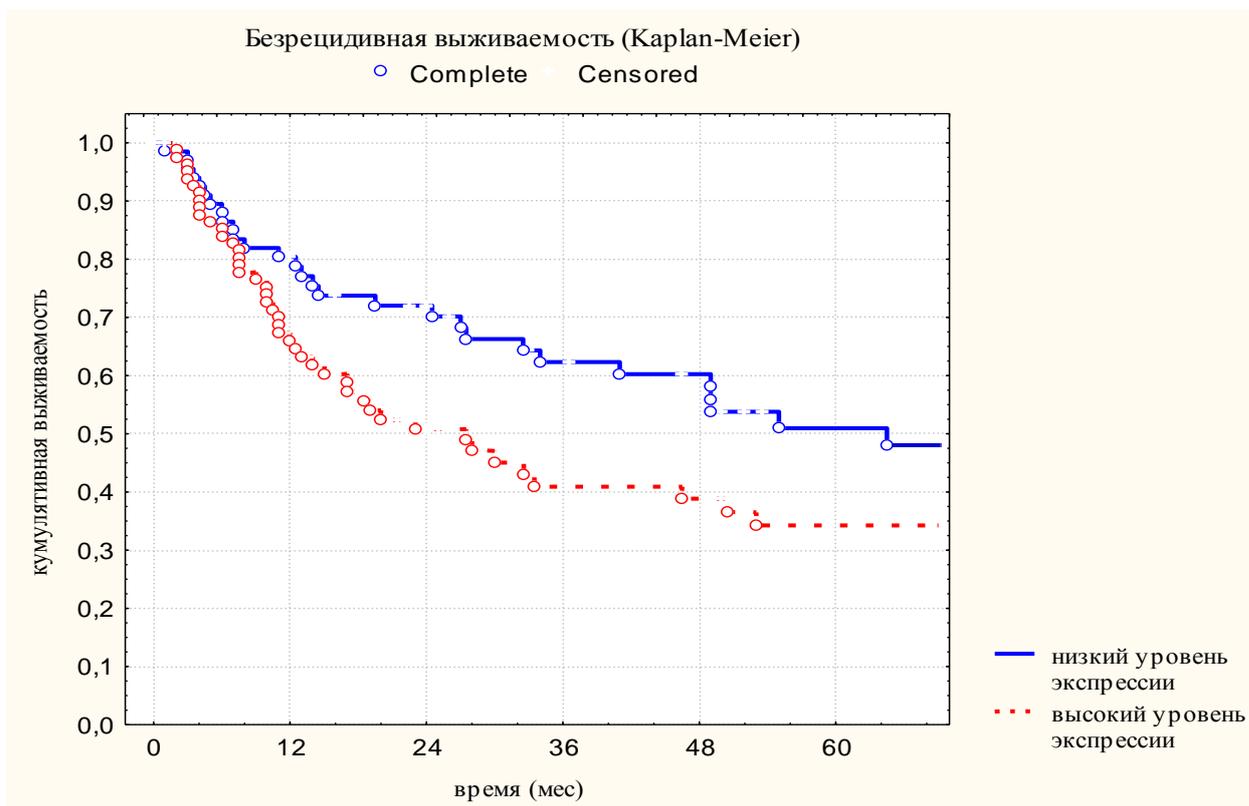
### 3.1.2 Прогностическая роль в зависимости от уровня экспрессии бета рецепторов эстрогенов ( $\beta$ РЭ)

При анализе кривых безрецидивного периода в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ (рисунок 5), нет различий показателей при сроке наблюдения до 10 мес. (множественные пересечения кривых).

Без признаков заболевания 1-летняя выживаемость составила 68,0% для высокого уровня экспрессии и 79,0% - для низкого. Далее разница достоверно

увеличивается в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ. Безрецидивный 3-летний период составил при высоком уровне экспрессии  $\beta$  РЭ — 41,0%, при низком уровне экспрессии — 61,0%. 5-летний при высоком уровне — 34,0%, при низком — 50,5% ( $p=0,04$ ).

Медиана безрецидивной выживаемости при низком уровне экспрессии  $\beta$  РЭ составляет 58,2 мес., а высоким при соответствует 24,9 мес. Разница показателей групп статистически достоверна ( $p=0,04$ ).

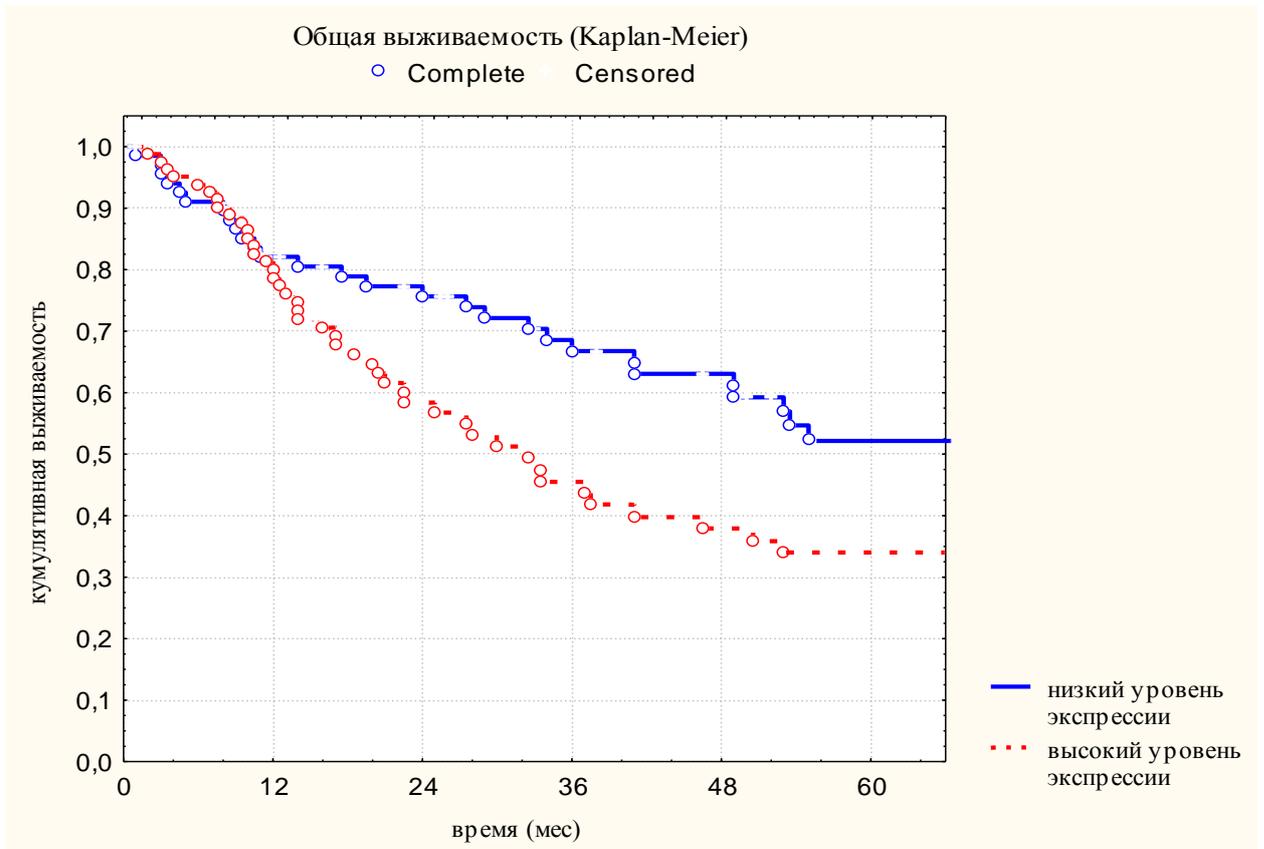


**Рисунок 5** — Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ.

На 1-м году наблюдения как высокий, так и низкий уровень экспрессии  $\beta$  РЭ характеризуется одинаковой общей выживаемостью, этот показатель составляет около 83,0% для обеих групп (рис. 6). При высоком уровне экспрессии 3-летняя — 45,0%, 5-летний порог переживают — 35,5% больных.

При низком же уровне экспрессии  $\beta$  РЭ 3-летняя — 68,0%. Срок 5 пережили 52,0% больных. Разница между группами высокого и низкого уровня экспрессии  $\beta$  РЭ статистически достоверна ( $p=0,04$ ).

Медиана общей выживаемости в группе пациентов с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ составляет 71,2 мес., для больных с высоким уровнем — только 31,6 мес.



**Рисунок 6** — Общая выживаемость больных в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ.

Таким образом, получена статистически достоверная разница общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ. Показатели 3- и 5-летней выживаемости при низком уровне экспрессии  $\beta$  РЭ в 1,5 раза выше, в сравнении с группой высокого уровня ( $p=0,04$ ). Это дает основания использовать уровень экспрессии  $\beta$  РЭ в качестве прогностического маркера, а его высокий уровень рассматривать как потенциальную мишень для антиэстрогеновой терапии.

### **3.2 Прогностическая роль уровня экспрессии рецепторов эстрогенов в зависимости от распространенности процесса**

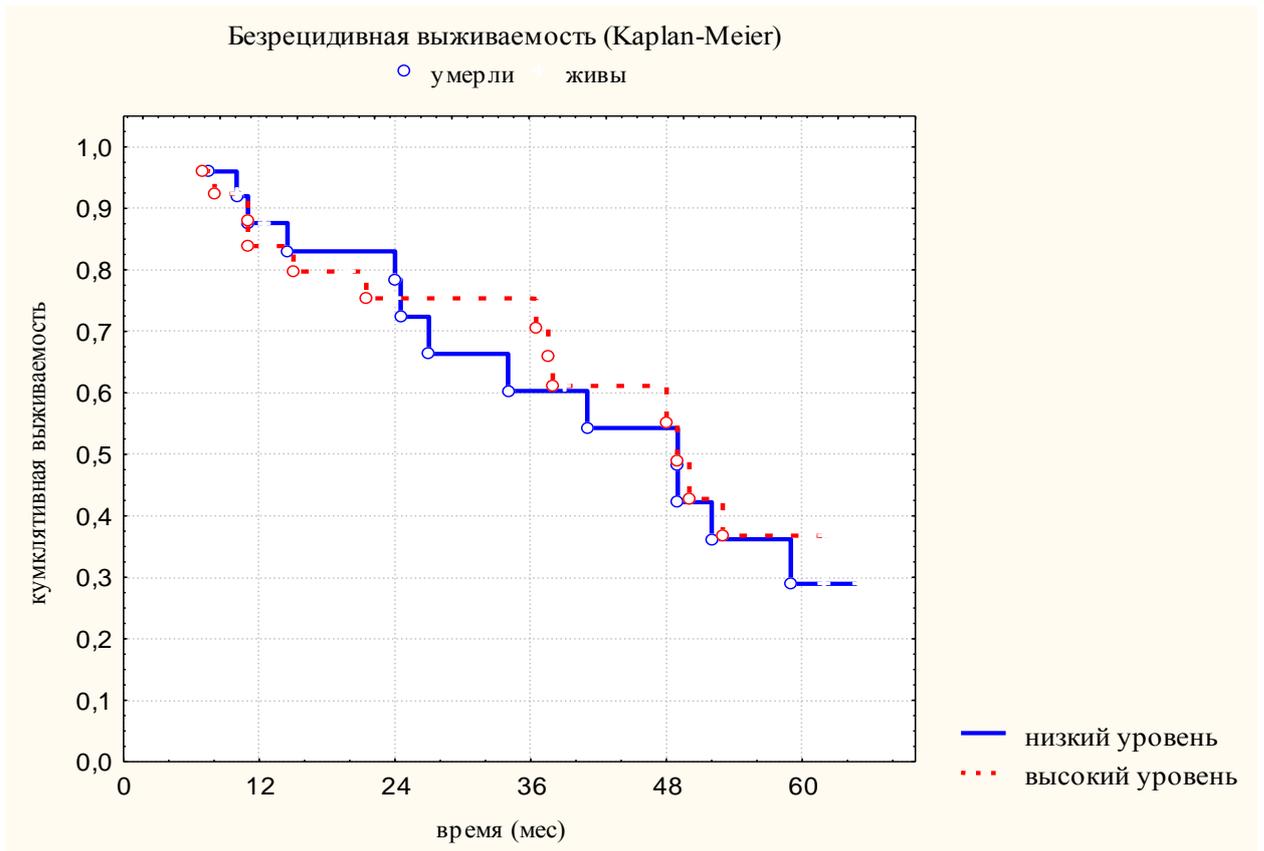
Нами проанализирован материал в зависимости от распространенности процесса. Мы разделили 114 пациентов на 2 группы: а) локальный рак легкого (51), куда вошли I стадия, и II стадия без вовлечения в процесс регионарных лимфатических узлов (N0); б) местно-распространенный рак легкого (63), включающий больных III стадией и II стадией с поражением регионарных лимфоузлов (N+). Сравнение этих 2-х групп (локального и местно-распространенного процесса) на наш взгляд является показательным и значимым для понимания дальнейшей тактики лечения.

#### **3.2.1 Прогностическая роль уровня экспрессии альфа рецепторов эстрогенов ( $\alpha$ РЭ) при локальном опухолевом процессе**

В группе больных с локальным процессом (51) пациенты по уровню экспрессии  $\alpha$  РЭ распределились следующим образом: у 20 высокий уровень экспрессии и у 21 низкий.

Оценка безрецидивной выживаемости представлена на рисунке 7, где 1 год без признаков прогрессирования прожили 82,9% пациентов с высоким и 88,0% в группе с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ. Показатели безрецидивной выживаемости для 3-летнего срока составляют 71,1% при высоком и 60,0% при низком уровне экспрессии  $\alpha$  РЭ. К 5-му году наблюдения эти цифры составили 36,7% и 29,4% соответственно. Однако, разница показателей статистически не достоверна ( $p=0,46$ ).

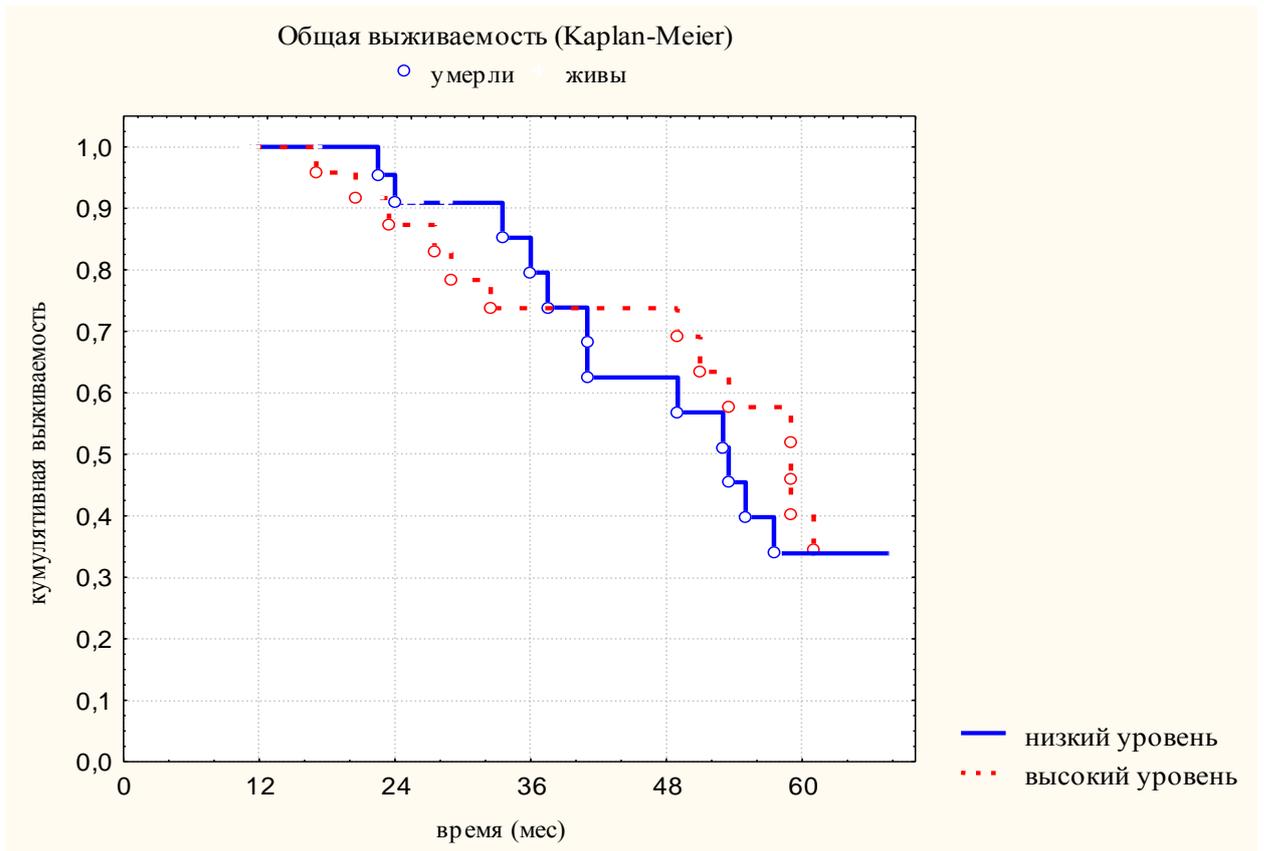
Медиана безрецидивной выживаемости для группы и с низким, и с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ составила 49,2 мес.



**Рисунок 7** — Безрецидивная выживаемость при локальном процессе в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ.

На рисунке 8 представлена общая выживаемость в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ, где кривые на графике неоднократно пересекаются показывая лучшую выживаемость то при высоком, то при низком уровне экспрессии. Однако достоверных различий не получено ( $p = 0,45$ ). А 3-летняя общая выживаемость при низком уровне экспрессии  $\alpha$  РЭ равна — 73,9%, при высоком — 80,0%. Показатели 5-летней общей выживаемости соответственно составили — 33,8% и 40,6%, что статистически не достоверно ( $p = 0,45$ ).

Медиана для группы с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ составила 53,5мес, для группы с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ — 59,0 мес.



**Рисунок 8** — Общая выживаемость больных при локальном процессе в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ.

Учитывая отсутствие достоверной разницы ( $p = 0,45; 0,46$ ) при оценке и общей, и безрецидивной выживаемости в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ очевидно, что использование данного рецептора в качестве прогностического маркера для локального процесса у пациентов раком легкого нецелесообразно.

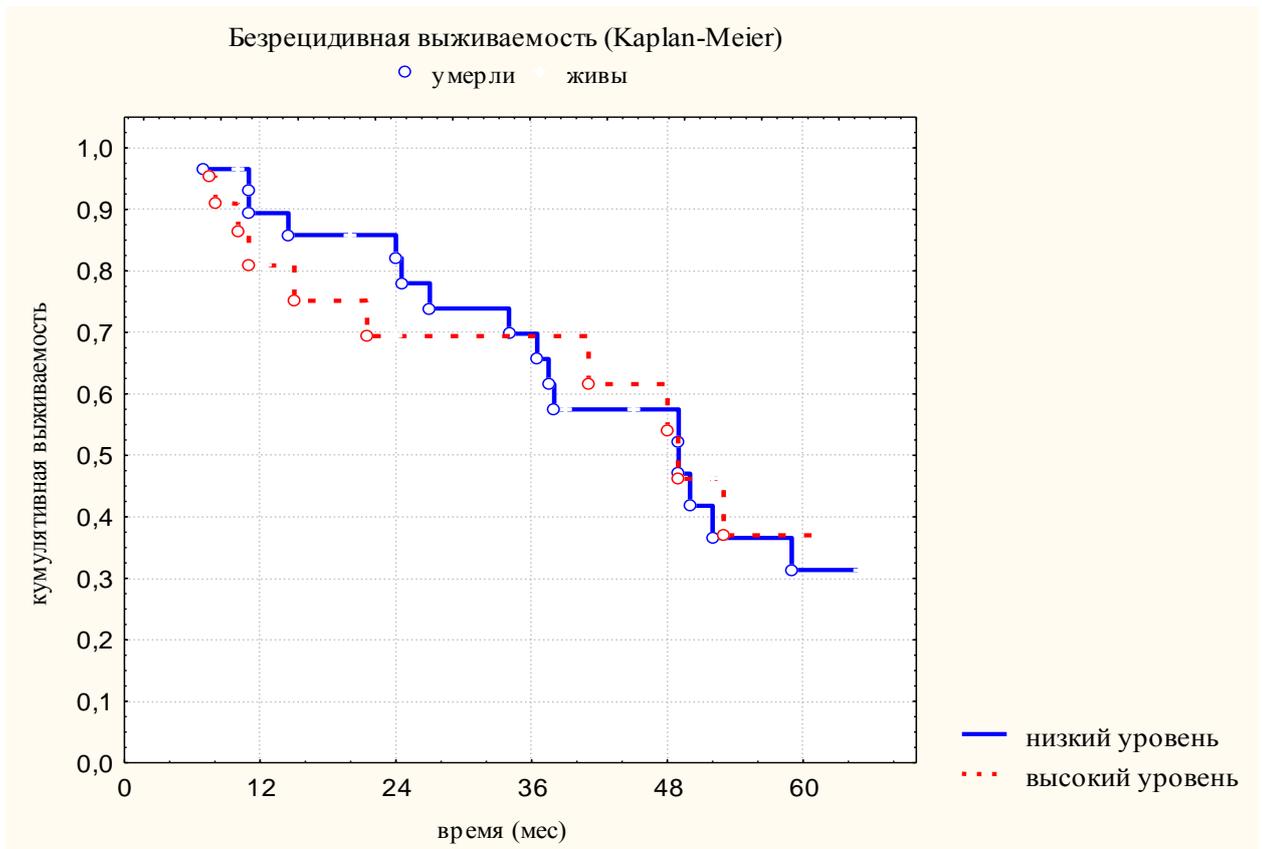
### 3.2.2 Прогностическая роль уровня экспрессии бета рецепторов эстрогенов ( $\beta$ РЭ) при локальном опухолевом процессе

При локальном процессе 51 пациент по уровню экспрессии  $\beta$  РЭ распределился следующим образом: у 29 больных выявлен низкий и у 22 - высокий уровень экспрессии  $\beta$  РЭ.

При оценке отдаленных результатов у пациентов с локальным опухолевым процессом в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ (рис 9, 10) достоверной разницы как в общей, так и в безрецидивной выживаемости не получено ( $p=0,4; 0,3$ ).

Показатель безрецидивной выживаемости (рис. 9) у группы с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ при сроке наблюдения 1 год равен 90,0%, у больных с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ этот показатель составил 80,5%. Разница статистически недостоверна ( $p=0,3$ ).

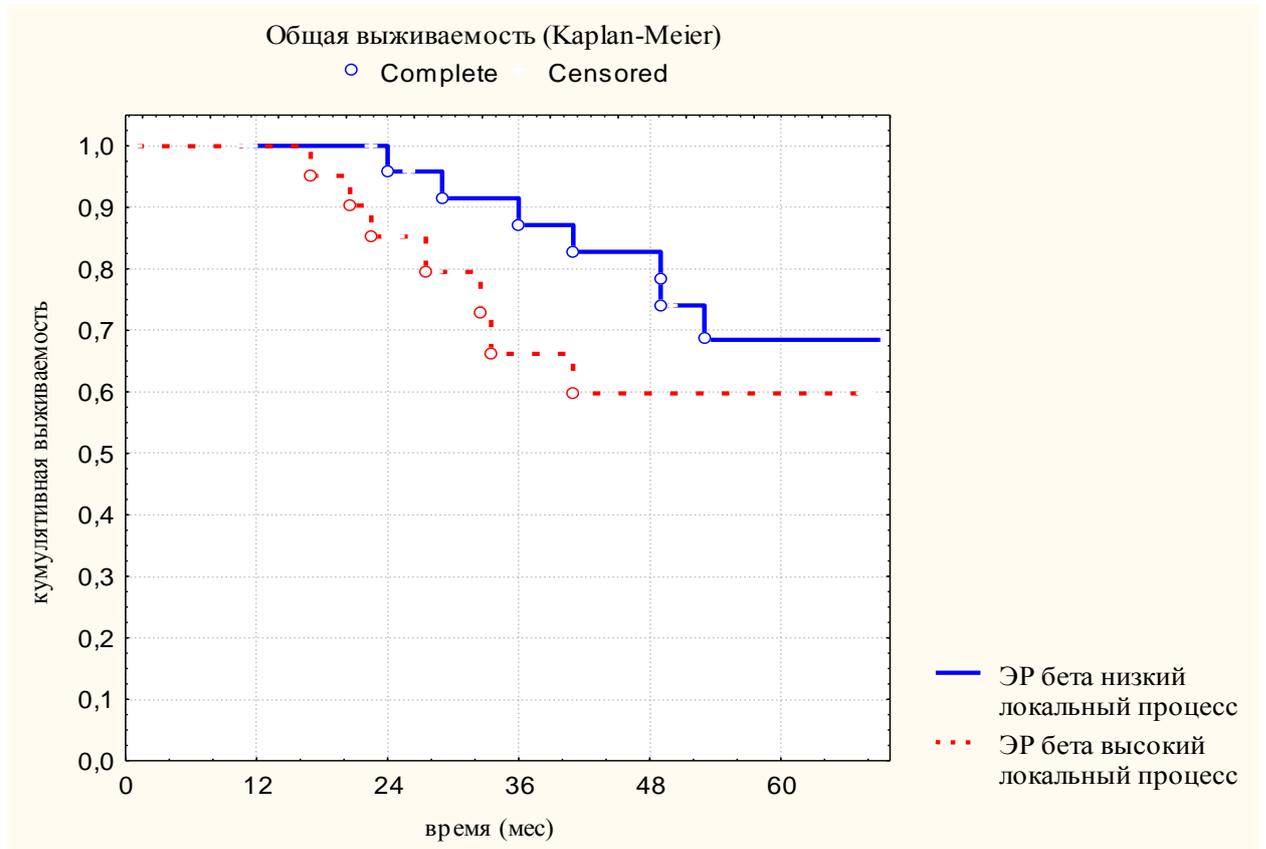
Далее 3-летний показатель при низком уровне экспрессии  $\beta$  РЭ равен 70,2%, при высоком – 68,5% ( $p=0,4$ ). А 5-летние показатели соответственно равны 30,7% и 37,3% ( $p=0,4$ ). Медиана безрецидивной выживаемости была одинакова для обеих групп – 49,1 мес.



**Рисунок 9** — Безрецидивная выживаемость при локальном процессе в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ.

Анализ общей выживаемости в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ (рис. 10), показывает, что показатели 3-летней общей выживаемости составили для больных с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ снизилась до 66,0%, и 92,0% - для низкого. Разница статистически не достоверная ( $p=0,4$ ).

Далее мы отметили равномерное снижение показателей выживаемости обеих групп, которые к 5 годам наблюдения приближаются к 60,0% у больных с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ и 68,0% у пациентов с низким, где разница статистически недостоверна ( $p=0,4$ ). Для обеих групп медиана не достигнута.



**Рисунок 10** — Общая выживаемость больных при локальном процессе в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ.

Учитывая, что разница между группами статистически не достоверна при сравнении и безрецидивной ( $p=0,4$ ), и общей выживаемости ( $p=0,4$ ), для использования  $\beta$  РЭ в качестве прогностического маркера при локальном опухолевом процессе не получено оснований.

### 3.2.3 Прогностическая роль уровня экспрессии альфа рецепторов эстрогенов ( $\alpha$ РЭ) при местно-распространенном опухолевом процессе

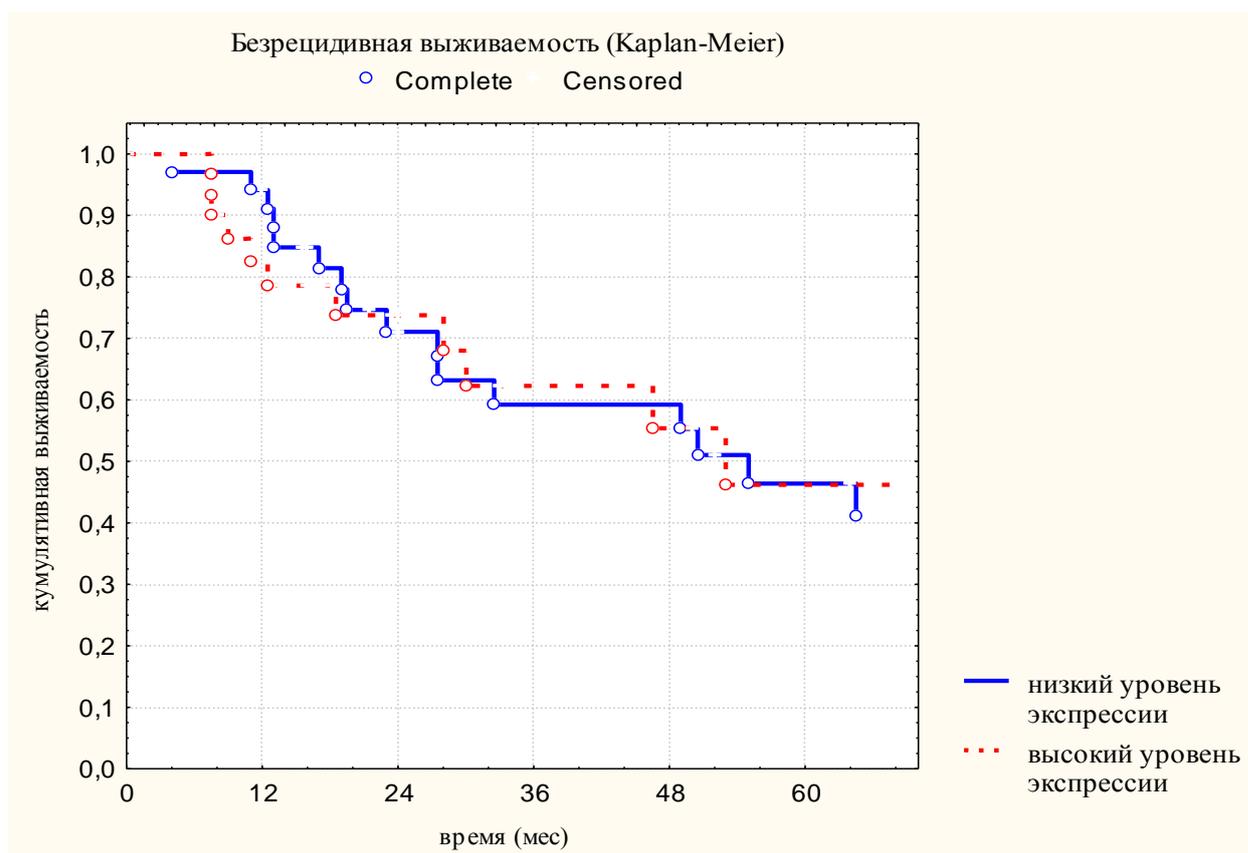
В исследование вошли 63 пациента с местно-распространенным процессом, которые по уровню экспрессии  $\alpha$  РЭ распределились по 32 больных с высоким и 31 с низким уровнем экспрессии.

По уровню экспрессии  $\beta$  РЭ пациенты с местно-распространенным раком легкого распределились следующим образом: 28 больных с низким и 35 — с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ.

При оценке РЭ в качестве прогностического маркера при местно-распространенном процессе не найдено разницы в выживаемости как общей, так и безрецидивной при разном уровне экспрессии  $\alpha$  РЭ ( $p=0,8$ ).

Безрецидивная выживаемость (рис. 11) не различалась достоверно, в группах в зависимости от уровне экспрессии  $\alpha$  РЭ ( $p=0,8$ ). Составляя, при высоком и низком уровне экспрессии в течение 3-х лет 62,0% и 60,0%; а 5-летнего срока наблюдения 46,1% и 47,3% соответственно.

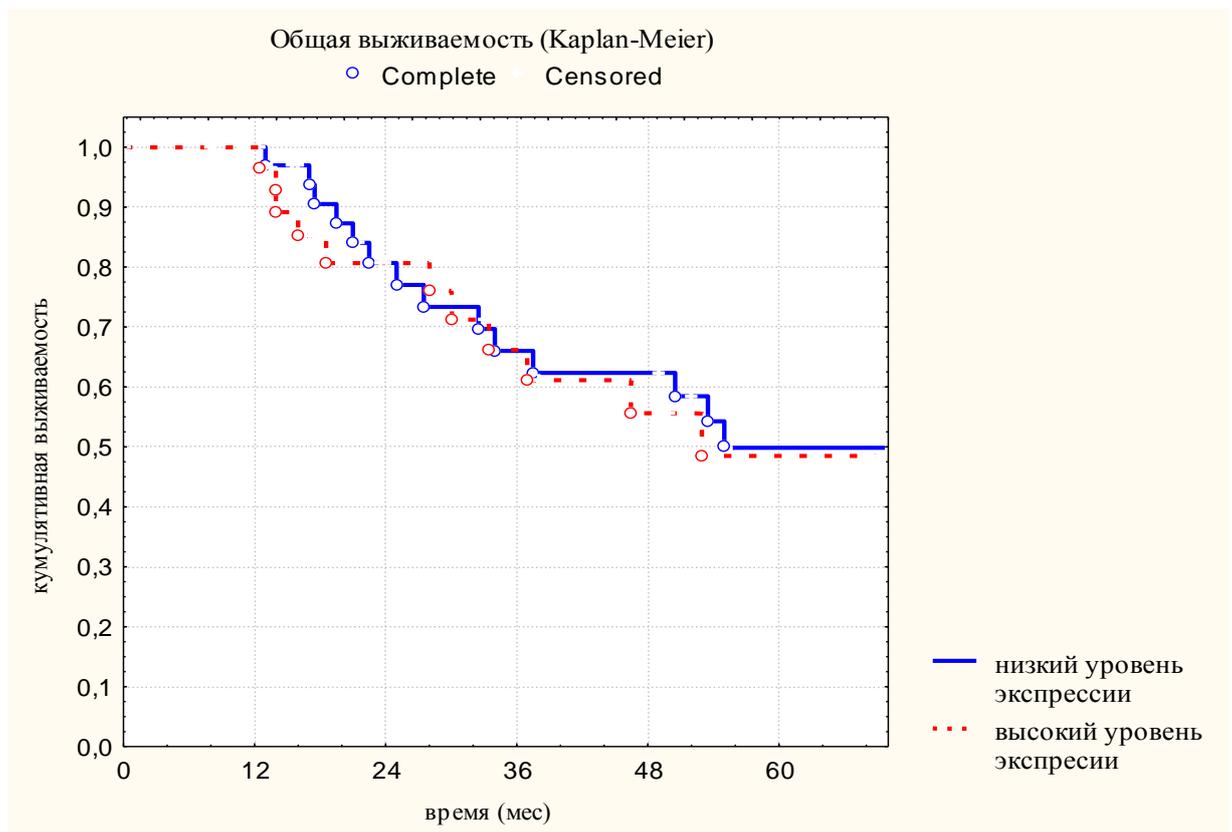
Медиана выживаемости для группы пациентов с высоким уровнем 53,0 мес, а для больных с низким — 55,0%.



**Рисунок 11** — Безрецидивная выживаемость при местно-распространенном раке легкого в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ.

Анализ общей выживаемости при местно-распространенном процессе в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ (рис. 12) показал отсутствие корреляции этих показателей. Показатель 1- и 3-летней выживаемости как для группы с высоким, так и для группы с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ одинаков и составляет 96, %; 66,0% соответственно. Далее к 5 годам наблюдения различия общей выживаемости составляют около 2,0%, что статистически не достоверно, и 5-летняя выживаемость при низком уровне экспрессии  $\alpha$  РЭ составляет 50,9%, а в группе с высокого — 48,5% ( $p=0,8$ ).

Медиана выживаемости для обеих групп достигнута, и при высоком уровне экспрессии составила 52,5 мес., при низком — 73,0 мес. Достоверных различий и безрецидивной, и общей выживаемости не получено.



**Рисунок 12** — Общая выживаемость при местно-распространенном опухолевом процессе в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ.

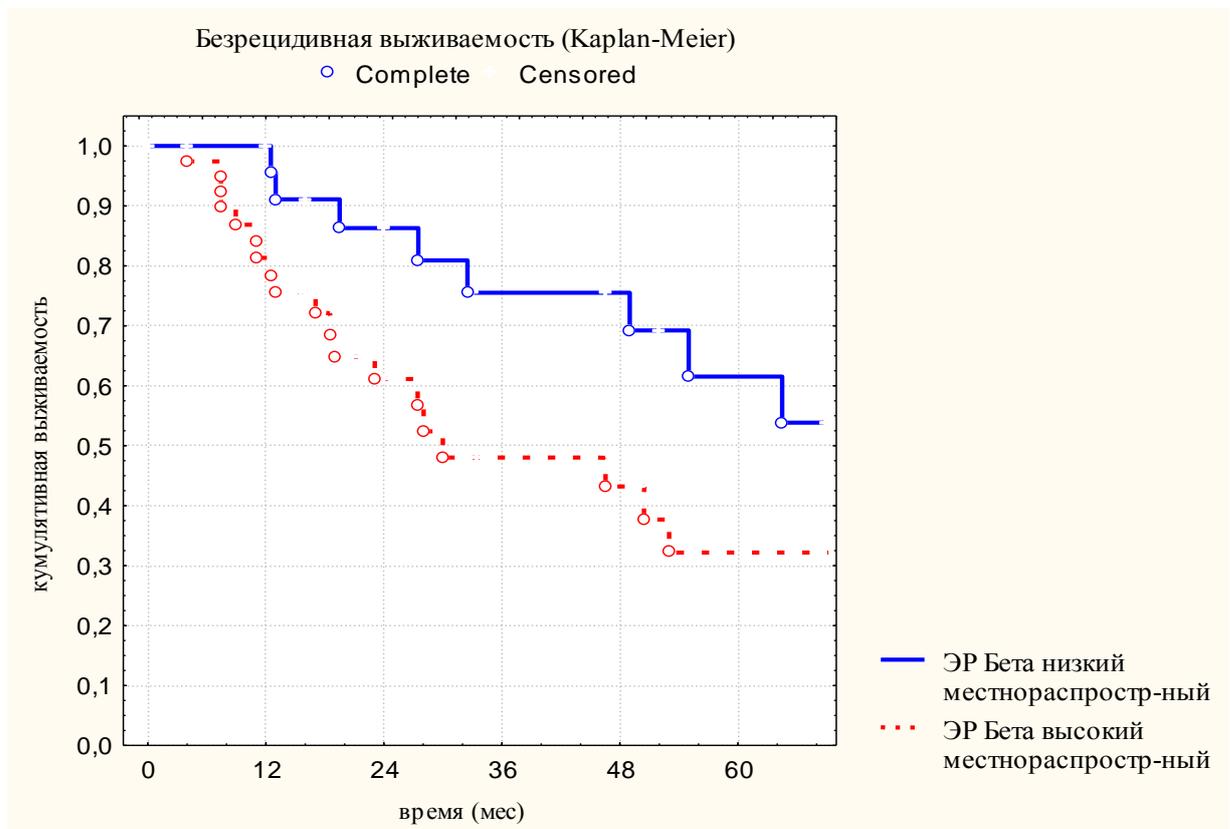
Таким образом, не получено достоверной разницы в показателях общей и безрецидивной выживаемости групп при местно-распространенном раке легкого, включающем II стадию с поражением регионарных лимфоузлов, и III стадию

заболевания в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ ( $p=0,8$ ). Следовательно,  $\alpha$  РЭ не может служить фактором прогноза у пациентов с местно-распространенным раком легкого.

### 3.2.4. Прогностическая роль уровня экспрессии бета рецепторов эстрогенов ( $\beta$ РЭ) при местно-распространенном опухолевом процессе

Анализ безрецидивной выживаемости в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ (рис. 13) у пациентов с местно-распространенным раком легкого показал, что уже на первом году наблюдения выявлены различия этих показателей. Далее 3-х и 5-летние сроки наблюдения также демонстрируют лучшую безрецидивную выживаемость при низком уровне экспрессии  $\beta$  РЭ — 75,0% и 49,2%; 62,2 и 33,3% соответственно ( $p=0,03$ ).

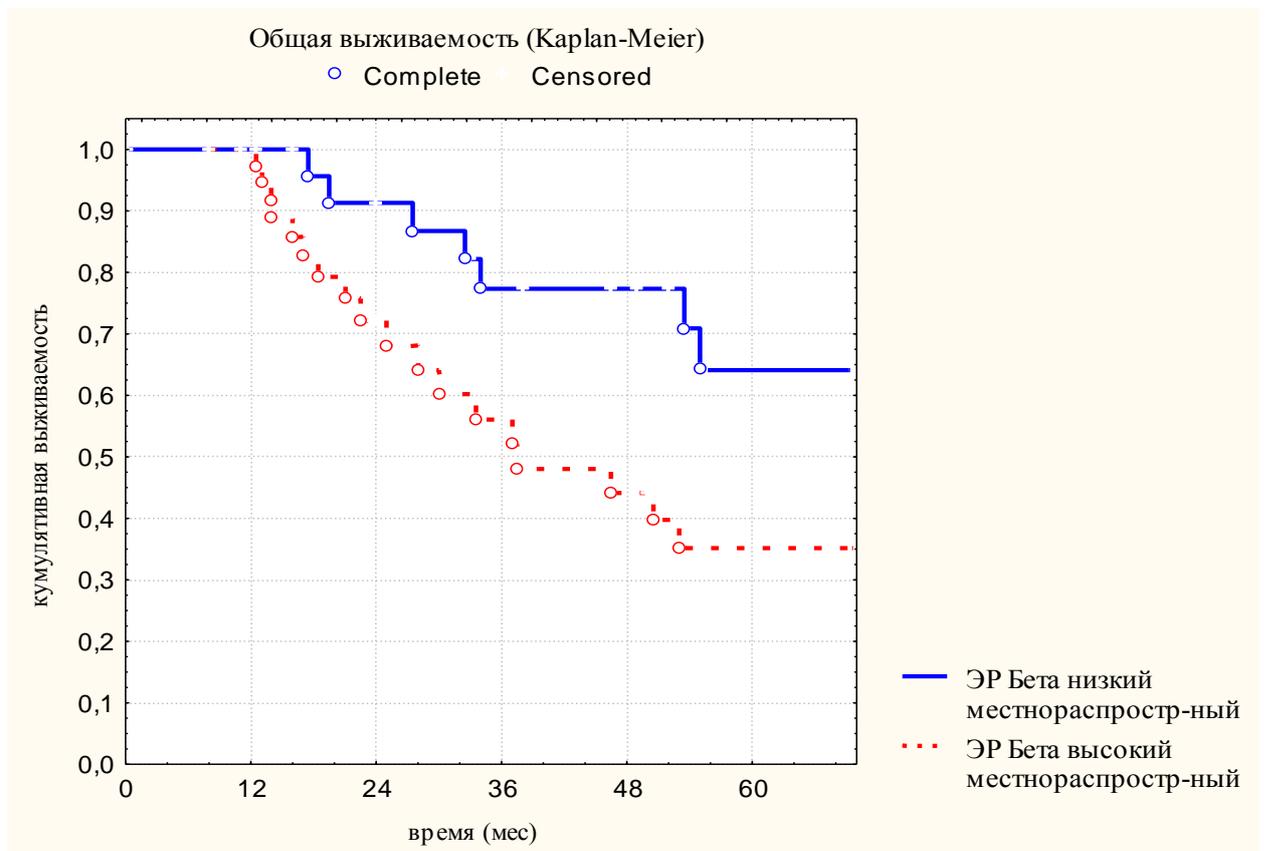
Медиана безрецидивной выживаемости для группы высокого уровня экспрессии  $\beta$  РЭ составила 28,6 мес., для группы с низким уровнем экспрессии медиана не достигнута.



**Рисунок 13** — Безрецидивная выживаемость при местно-распространенном раке легкого в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ

Общая выживаемость (рис. 14) при местно-распространенном процессе в зависимости от  $\beta$  РЭ уже при 3-летнем наблюдении при высоком уровне экспрессии составляет 56,5%; и при низком — 78,0%. Далее показатель выживаемости постепенно снижается, достигая к 5 годам наблюдения для группы с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ 35,8%; тогда как у пациентов с низким уровнем этот показатель равен 65,1%. Разница в выживаемости между группами почти 2-кратная ( $p=0,03$ ).

Медиана выживаемости для пациентов с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ составила 37,2 мес, для группы с низким — не достигнута.



**Рисунок 14** — Общая выживаемость при местно-распространенном раке легкого в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ

Очевидно, что  $\beta$  РЭ прогностически значим уже после 12 мес наблюдения у пациентов радикально оперированных по поводу местно-распространенного рака легкого, включающего II стадию с поражением регионарных лимфоузлов, и III стадию заболевания. Как общая, так и безрецидивная выживаемость больных с

низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ достоверна лучше, чем у пациентов с высоким уровнем экспрессии, и к 5 годам соотношение данных групп составляет 1:2 ( $p=0,03$ ).

### **3.3 Анализ выживаемости пациентов в зависимости от пола и уровня экспрессии рецепторов эстрогенов**

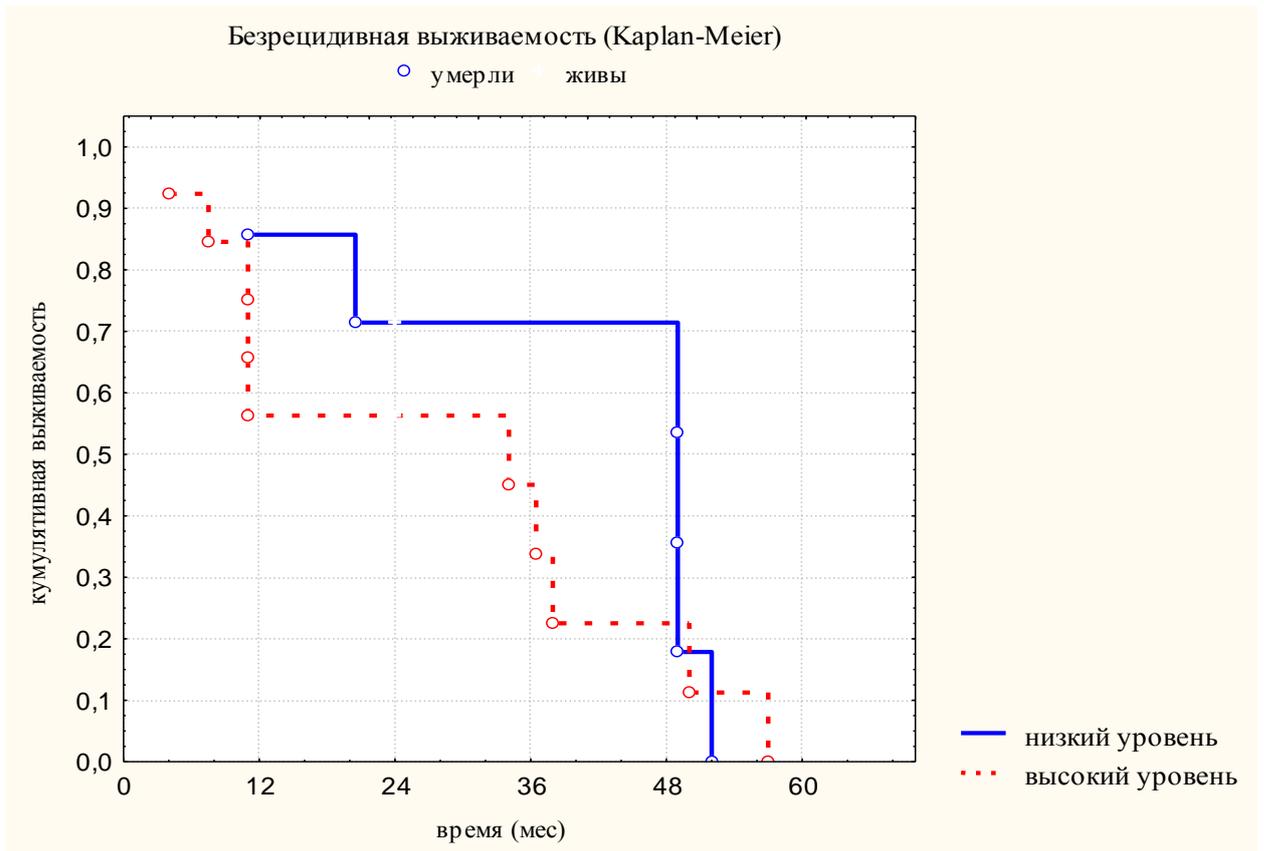
#### **3.3.1. Прогностическая роль уровня экспрессии рецепторов эстрогенов у женщин**

В нашем исследовании у всех 20 женщин диагностирована аденокарцинома легкого. При анализе (сравнении) выживаемости (общей и безрецидивной) в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  и  $\beta$  РЭ, мы не получили достоверной разницы.

Вероятно, это связано с малым количеством пациенток в исследуемых группах: 7 пациенток с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ и 13 — с высоким. По уровню экспрессии  $\beta$  РЭ женщины распределились на подобные группы: 7 с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ, и 13 — с низким.

При анализе безрецидивной выживаемости (рис. 15) видим, что 1 год без признаков возврата болезни прожили 55,5% пациенток с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ, 3-летний порог преодолели 45,2%. Но через 5 лет после операции, у всех пациенток отмечено прогрессирование заболевания.

В группе женщин, у которых уровень экспрессии  $\alpha$  РЭ был низким, 1- и летняя безрецидивная выживаемость составила 85,7%. К 3 году без признаков возврата болезни подошли 71,4%. А к 5-летнему сроку у всех больных диагностировано прогрессирование болезни.

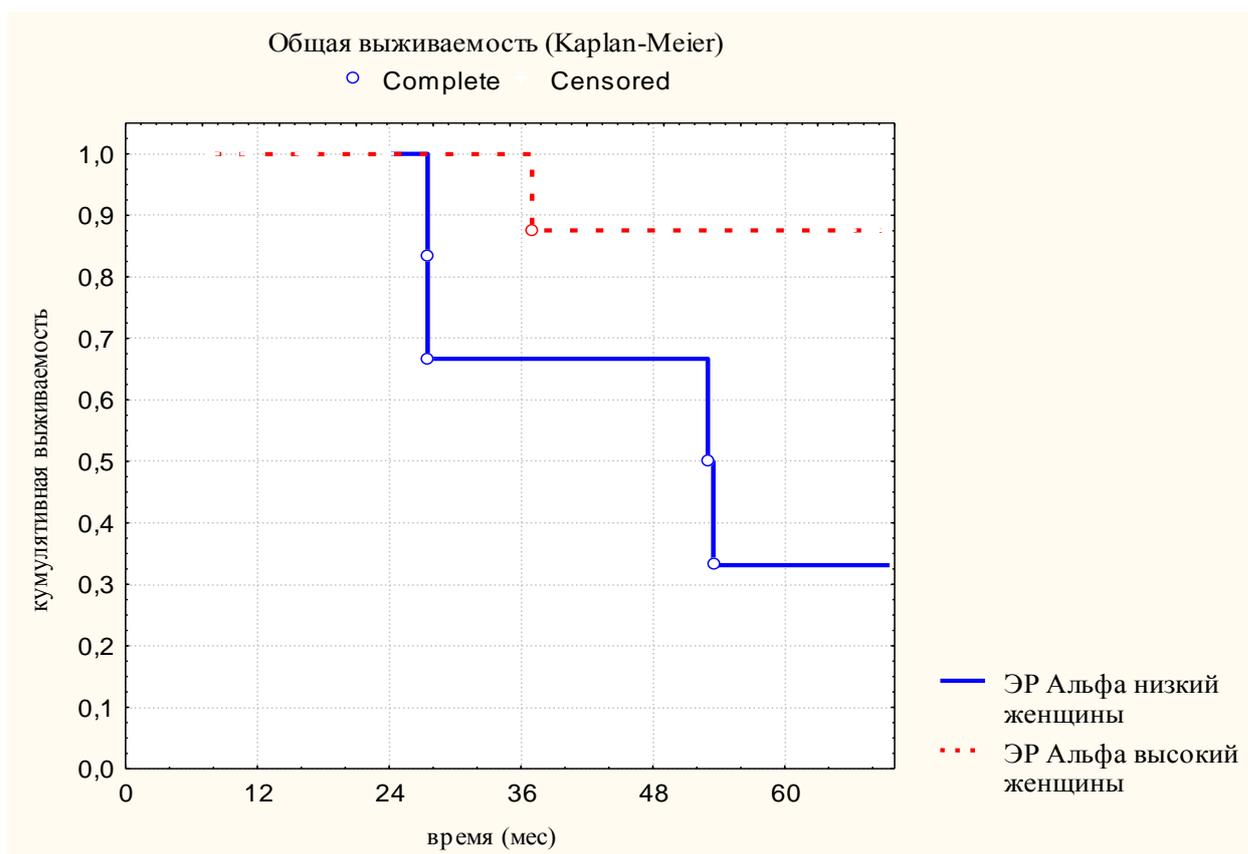


**Рисунок 15** — Безрецидивная выживаемость у женщин в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ

Достоверных различий между показателями групп не обнаружено ( $p=0,1$ ). Медиана в группе высокого уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ составила 34,5 мес, тогда как для другой группы она составила 48,6 мес.

Анализ общей выживаемости (рис. 16) показал, что 3-летний срок переживают 68,0% пациентов с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ, тогда как у больных с высоким уровнем этот показатель равен 100,0%, а на 38 месяце наблюдения снизился до 87,5%; этот показатель сохраняется до 5 лет наблюдения. Медиана в данной группе не достигнута.

Для пациенток с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ наблюдаем иную картину: 3-летняя выживаемость составляет 66,7%, снижаясь к 5-летнего наблюдения до 32,8%. Медиана в данной группе составила 53,2 мес ( $p=0,09$ ).



**Рисунок 16** — Общая выживаемость у женщин в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ

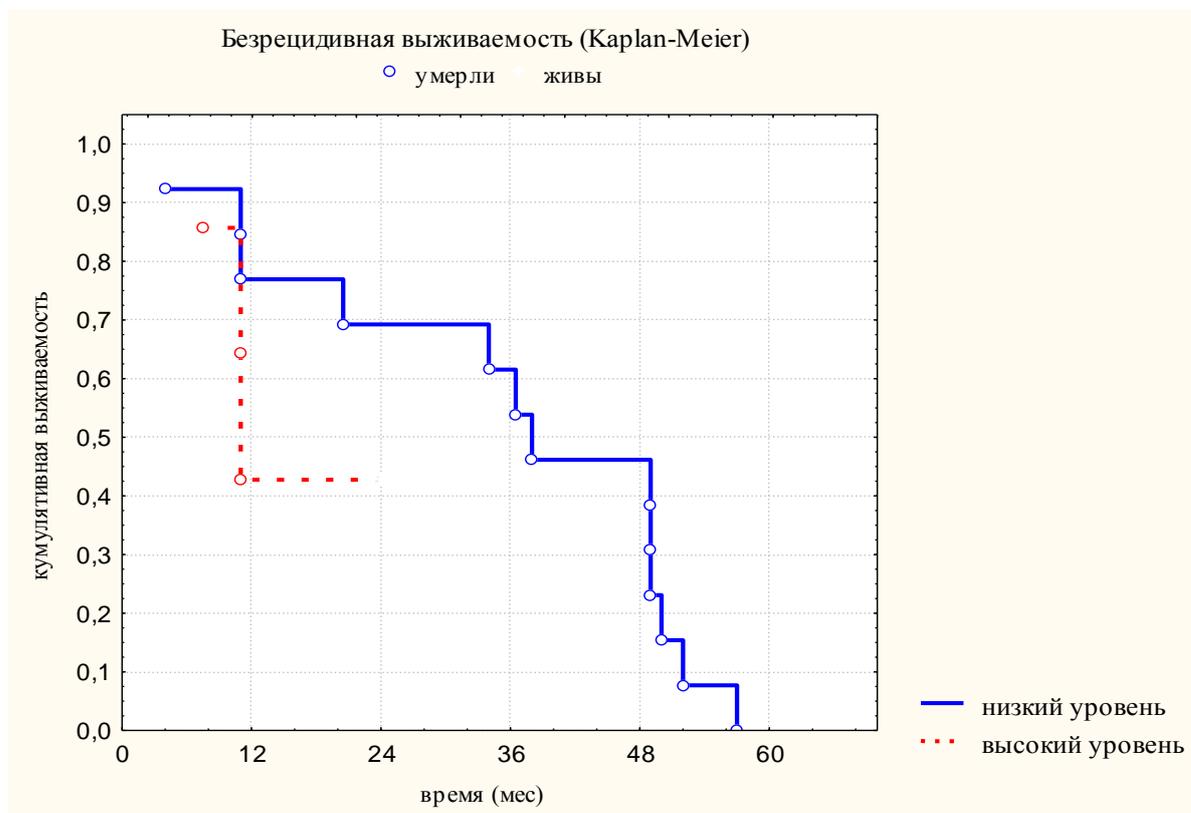
Учитывая, что в нашем исследовании изучено малое количество женщин в группе низкого уровня экспрессии, а также недостоверную статистическую разницу ( $p=0,1$ ), использование  $\alpha$  РЭ в качестве прогностического маркера как общей, так и безрецидивной выживаемости, не представляется возможным и требует дальнейшего анализа на большем количестве пациенток.

Безрецидивная выживаемость женщин в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ представлена на рисунке 17: годовой порог без прогрессирования процесса пережили лишь 41,5% женщин с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ и 78,0% - с низким уровнем. К 3-летнему сроку у всех пациенток с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ в опухолевой ткани отмечено прогрессирование процесса.

При низком уровне экспрессии  $\beta$  РЭ показатель 3-летней безрецидивной выживаемости составил 61,5%. Однако к 5-летнему сроку наблюдения у всех

больных диагностирована прогрессия опухолевого процесса. Различия групп оказались статистически недостоверными ( $p=0,06$ ).

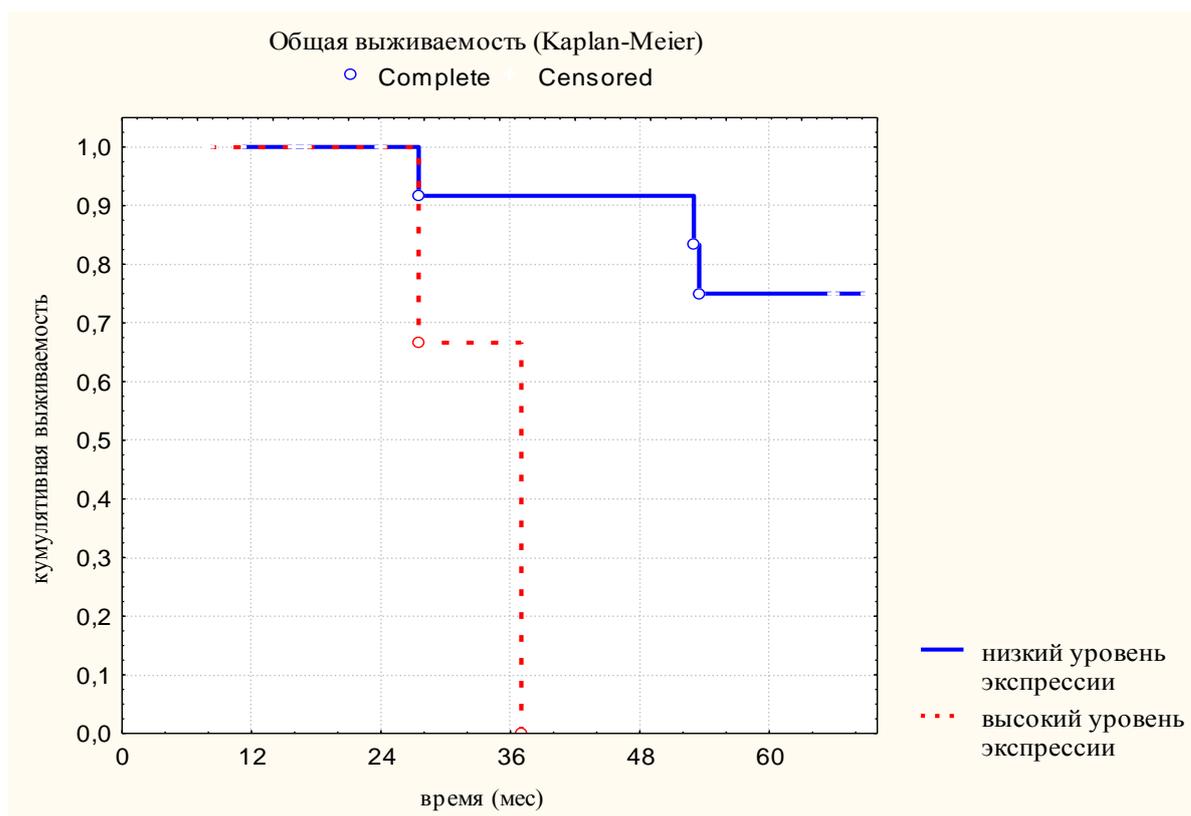
Медиана выживаемости для группы с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ составила – 11,5 мес, для группы с низким уровнем экспрессии — 37,6 мес.



**Рисунок 17** — Безрецидивная выживаемость у женщин в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ

На рисунке 18 показана общая выживаемость в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ: при сроке наблюдения до 27 мес. нет никакой разницы в выживаемости. Далее достаточно быстро пациенты с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ погибают к 38 мес. наблюдения. Медиана для данной группы составляет 37,0 мес.

Для больных с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ показатели 3-летней выживаемости равны 91,7%, а вот 5-летняя снижается до 74,2%, причем оставаясь неизменной и для 5-летнего срока. Медиана выживаемости не достигнута.



**Рисунок 18** — Общая выживаемость у женщин в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ

Как безрецидивная, так и общая выживаемость у женщин с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ лучше, чем у пациенток с высоким уровнем  $\beta$  РЭ. Однако, учитывая, что в нашем исследовании проанализировано малое количество женщин (7) в группе высокого уровня экспрессии, а также недостоверную статистическую разницу ( $p=0,06$  и  $p=0,1$ ), возможность использования  $\beta$  РЭ в качестве фактора прогноза не доказана и требует дальнейшего анализа на большем количестве пациенток.

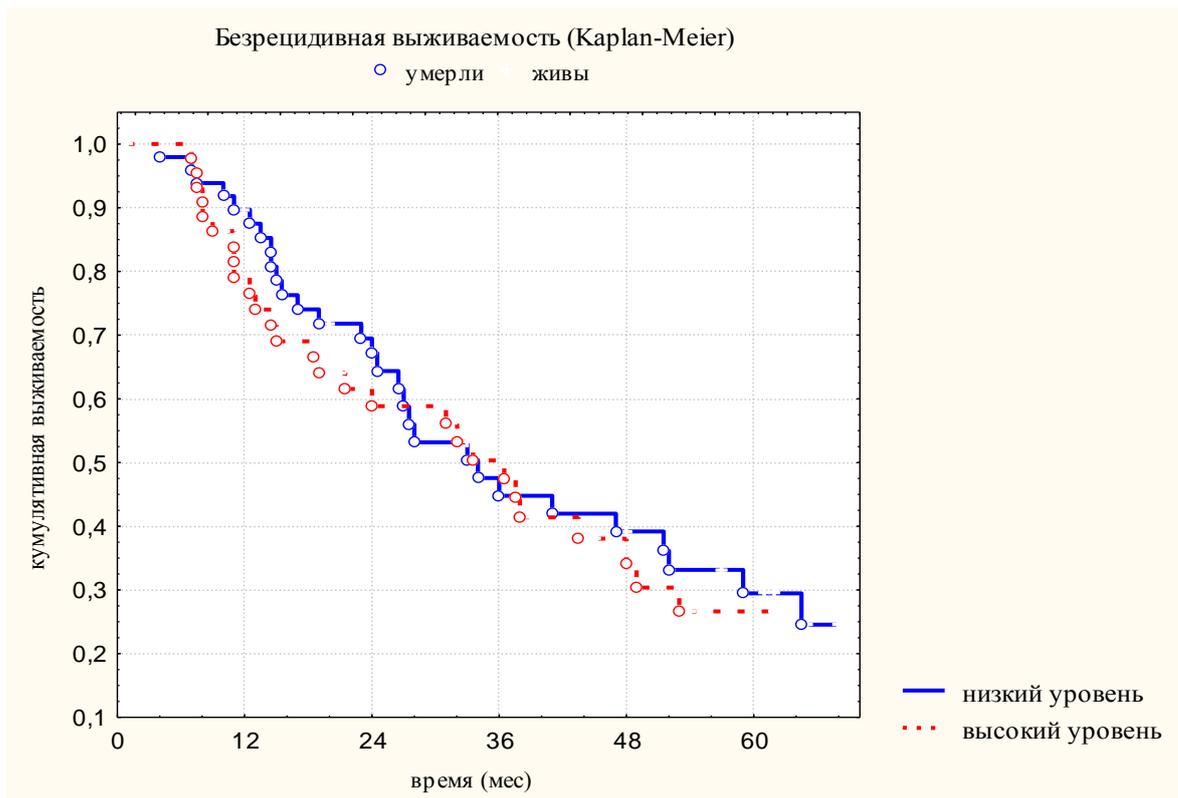
### 3.3.2. Прогностическая роль уровня альфа экспрессии рецепторов эстрогенов ( $\alpha$ РЭ) у мужчин

Оценена прогностическая роль уровня экспрессии РЭ у 94 мужчин (рис. 19, 20) в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ. Пациенты были распределены на группы: 45 больных с высоким и 49 — с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ. При

анализе показателей выживаемости как безрецидивной, так и общей достоверных различий не получено ( $p=0,4$ ).

Безрецидивная выживаемость (рис. 19) у мужчин не обнаруживает различий показателей в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ (кривые многократно пересекают друг друга). Годовой порог без прогрессирования прожили 79,0% при высоком уровне экспрессии  $\alpha$  РЭ и 90,0% — при низком, что статистически не достоверно ( $p=0,4$ ). Показатель 3-летней безрецидивной выживаемости составил 45,0% для группы низкого уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ и 50,8% для группы высокого уровня ( $p=0,4$ ). А 5-летний срок без признаков возврата болезни прожили 30,3% и 26,1% соответственно.

Медиана для группы низкого уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ составила 33,5 мес, для пациентов с высоким уровнем — 36,1 мес.

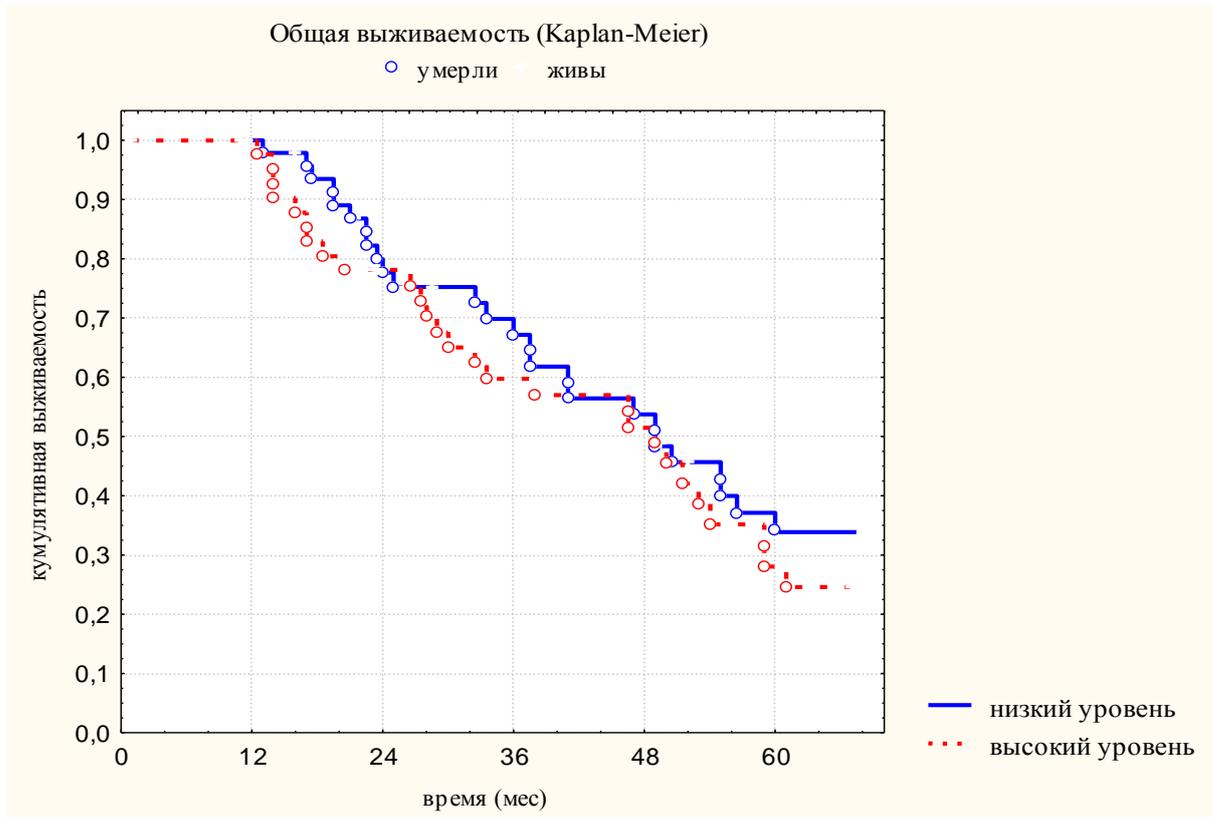


**Рисунок 19** — Безрецидивная выживаемость у мужчин в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ.

Общая выживаемость (рис. 20) у мужчин также не коррелируется в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ. На 3-летнем сроке наблюдения безрецидивная выживаемость при высоком уровне экспрессии  $\alpha$  РЭ составила

60,0%, при низком — 67,6%. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости составили 27,8% и 38,4% соответственно. Статистически достоверных различий групп не достигнуто ( $p=0,4$ ).

Медиана выживаемости для группы с низким уровнем составляет 48,9 мес., тогда как в группе с высоким уровнем - 48,5 мес. ( $p=0,4$ ).



**Рисунок 20** — Общая выживаемость у мужчин в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ

Таким образом, не получено достоверной разницы в показателях общей и безрецидивной выживаемости между группами больных с высоким и низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ ( $p=0,4$ ). Следовательно, использовать этот рецептор в качестве маркера у мужчин представляется нецелесообразным.

### 3.3.3. Прогностическая роль уровня бета экспрессии рецепторов эстрогенов ( $\beta$ РЭ) у мужчин

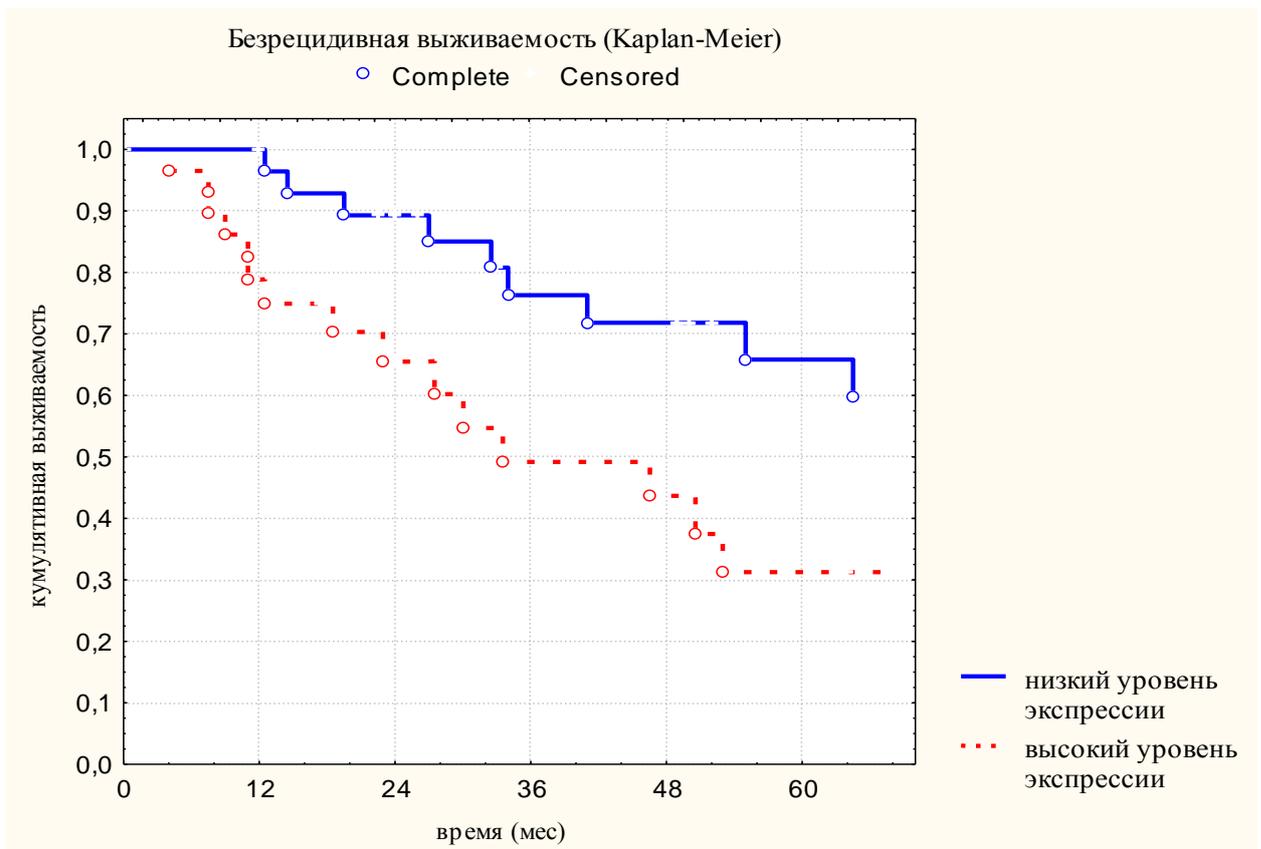
Похожая картина складывается и при оценке экспрессии  $\beta$  РЭ, в группе высокого уровня экспрессии  $\beta$  РЭ было 50 пациента, а в группе низкого уровня

экспрессии  $\beta$  РЭ — 44. На графиках общей и безрецидивной выживаемости различия показателей выживаемости в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ оказались статистически недостоверными (рисунок 21, 22) ( $p=0,07$ ;  $p=0,09$ ).

Мужчин с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ проживших 1 год без признаков возврата болезни было 83,0%, в группе с низким уровнем — 97,5% (рис. 21). К 3 году наблюдения без прогрессирования прожили 55,2% пациентов с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ, и 74,0% — с низким ( $p=0,09$ ).

Без признаков возврата болезни 5 лет прожили всего 46,3% мужчин с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ. Тогда как у пациентов с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 62,3% ( $p=0,09$ ).

Медиана выживаемости для группы с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ составила 34,0 мес, для группы с низким уровнем медиана безрецидивной выживаемости не достигнута.

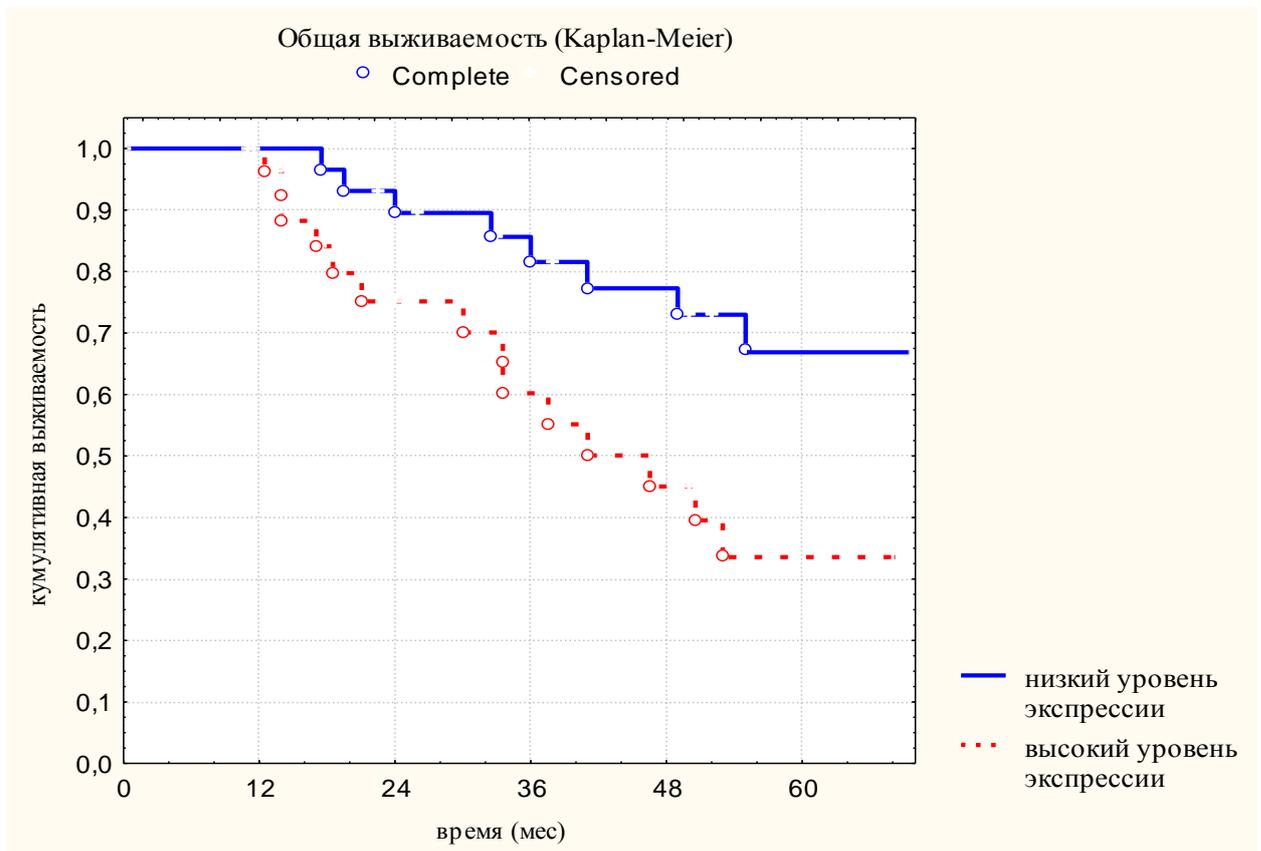


**Рисунок 21** — Безрецидивная выживаемость у мужчин в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ

Общая выживаемость мужчин в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ (рис. 22) демонстрирует, что 3-летняя выживаемость составляет 60,0% у мужчин с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ, а у больных с низким уровнем - 91,0% ( $p=0,07$ ).

Для 5-летнего срока наблюдения показатель у мужчин с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ составляет 65,0%. У больных с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ 5-летняя общая выживаемость равна 47,0%. Статистически достоверной разницы не получено ( $p=0,07$ ).

Медиана выживаемости в группе мужчин с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ 50,6%, для больных с низким уровнем - не достигнута.



**Рисунок 22** — Общая выживаемость у мужчин в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ

Таким образом, несмотря на наличие различий показателей общей и безрецидивной выживаемости у мужчин после радикальной операции, считать уровень экспрессии  $\beta$  РЭ прогностическим маркером нет оснований, так как не

получено достоверной разницы при сравнении групп высокого и низкого уровня экспрессии  $\beta$  РЭ в нашем анализе ( $p=0,07$ ).

### **3.4 Анализ выживаемости мужчин в зависимости от уровня экспрессии рецепторов эстрогенов и гистологической формы опухоли**

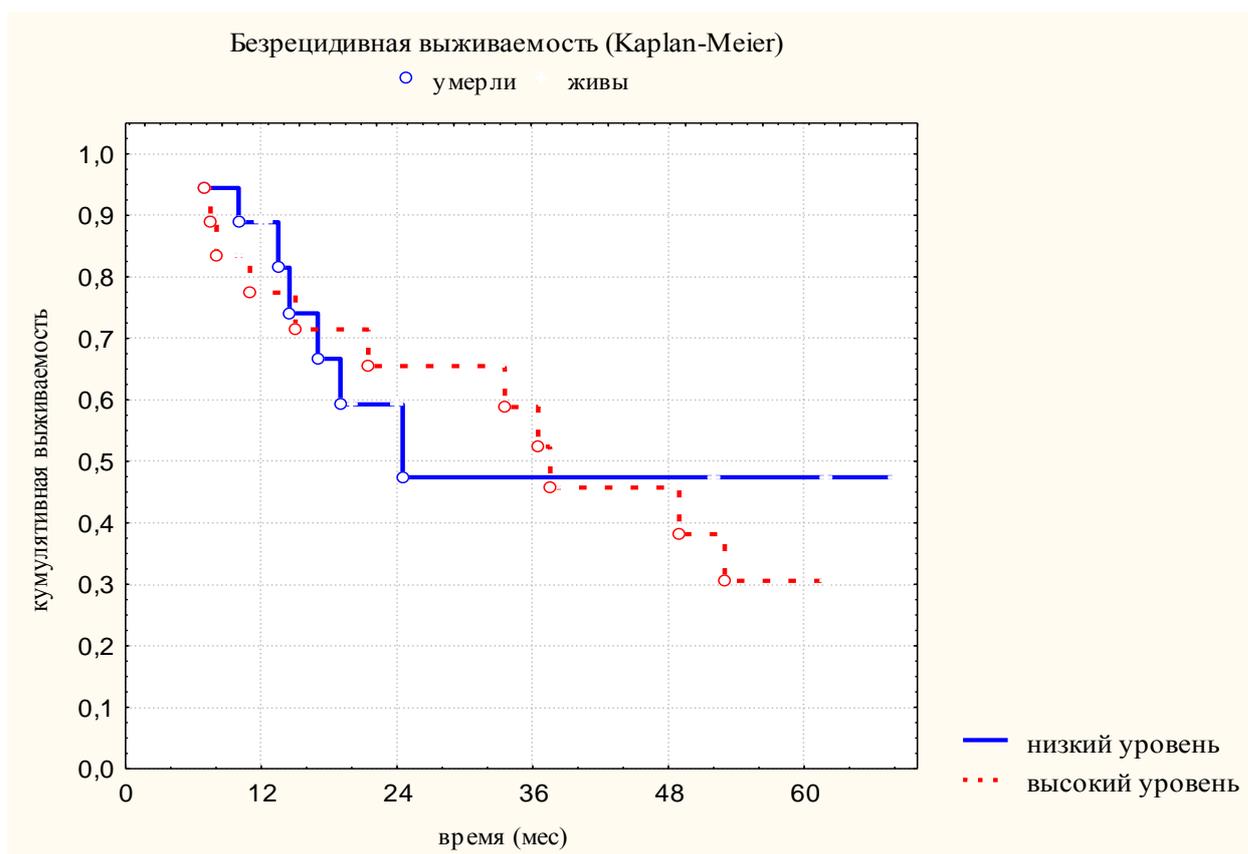
Анализ выживаемости мужчин в зависимости от уровня экспрессии с учетом гистологической формы опухоли проводился в 2-х группах: мужчины с аденокарциномой легкого (36 больных) и мужчины с плоскоклеточным раком (55 больных).

#### **3.4.1. Прогностическая роль уровня экспрессии рецепторов эстрогенов у мужчин с аденокарциномой**

Мужчины с аденокарциномой легкого (36) распределялись на группы в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ по 18 больных с высоким и низким уровнем экспрессии.

Анализ безрецидивной выживаемости, как видим на (рис. 23) у мужчин с аденокарциномой также не выявляет различий в группах при сроке наблюдения 5 лет, причем кривые неоднократно пересекают друг друга, показывая то лучшую безрецидивную выживаемость при высоком уровне экспрессии  $\alpha$  РЭ, то при низком уровне. Так при сравнении кривых безрецидивной выживаемости различия показателей 1-, 3- и 5-летнего срока наблюдения статистически не достоверны ( $p=0,13$ ).

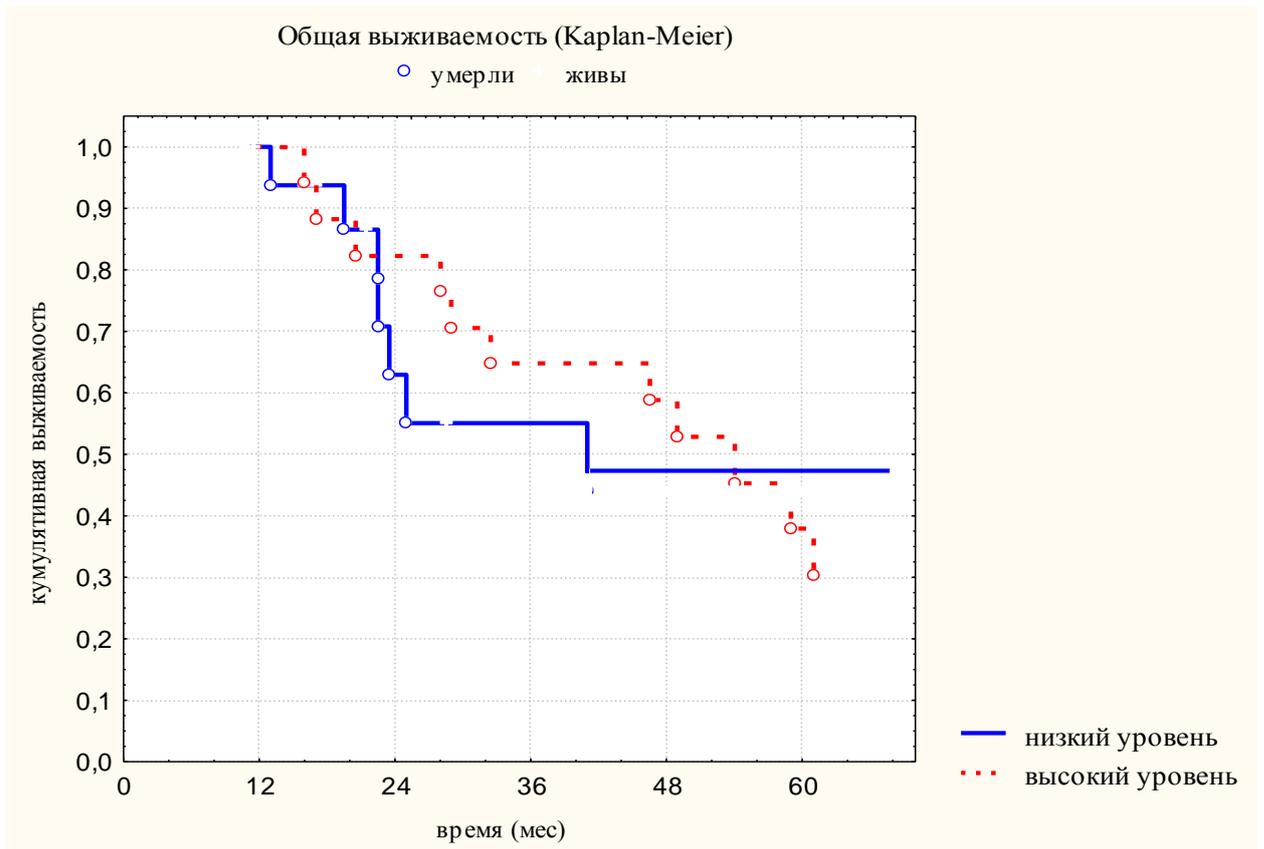
Медиана в группе мужчин с низким уровнем экспрессии составила 24,5 мес., для второй группы — 37,0 мес.



**Рисунок 23** — Безрецидивная выживаемость у мужчин с аденокарциномой легкого в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ

Похожую картину видим при анализе общей выживаемости у мужчин с аденокарциномой (рис. 24), где графики многократно пересекаются, характеризуя лучшую выживаемость то у пациентов с высоким, то с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ. Показатель 3-летней общей выживаемости у пациентов с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ составляет 65,0%, в группе мужчин с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ – 54,1% ( $p=0,15$ ). Далее в группе мужчин с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ общая выживаемость стабилизируется на 48,3% при сроке наблюдения 43–64 мес., соответствуя при этом 5-летней выживаемости. Для пациентов с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ 5-летняя общая выживаемость составила 37,3%.

Медиана в группе мужчин с низким уровнем экспрессии составила 40,2 мес., для второй группы — 53,5 мес.



**Рисунок 24** — Общая выживаемость у мужчин с аденокарциномой легкого в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ

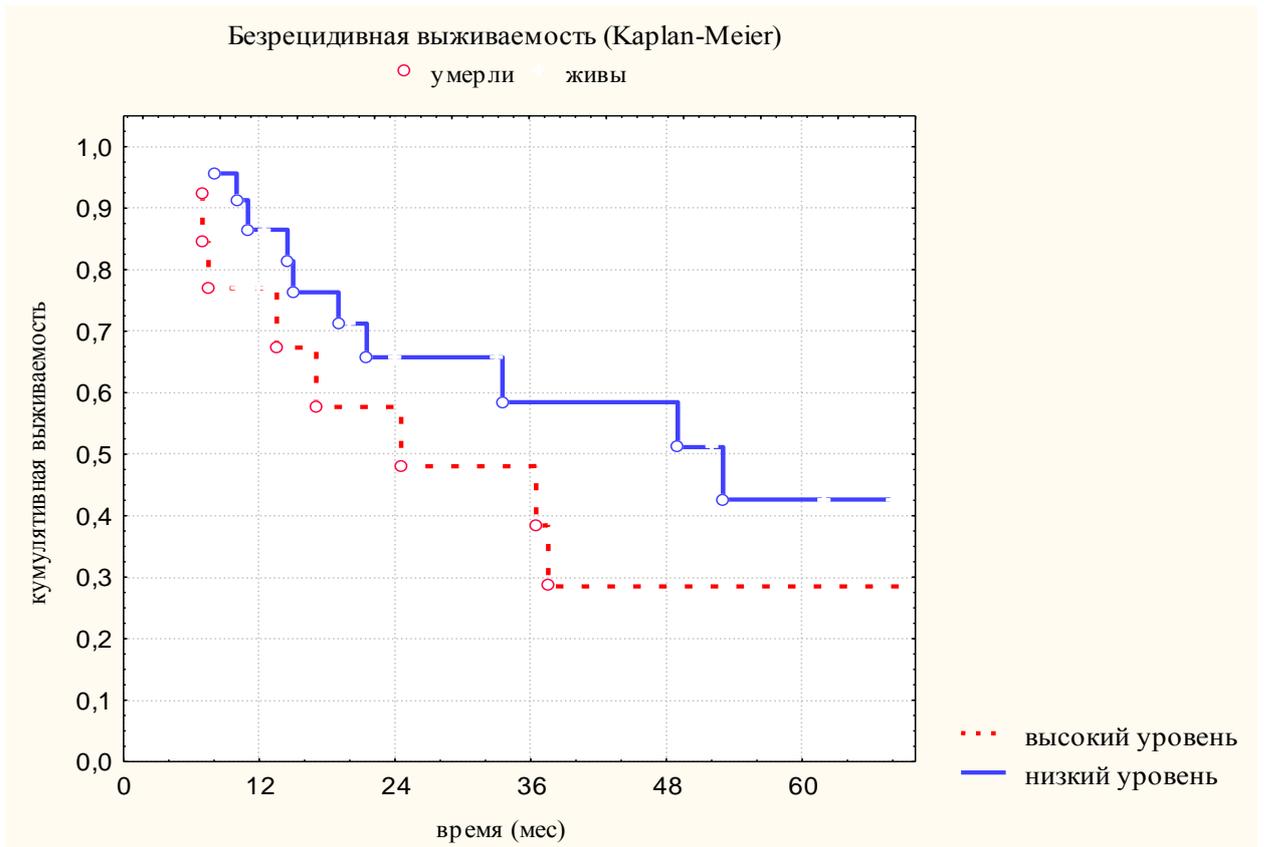
Оценивая данные общей и безрецидивной выживаемости у мужчин с аденокарциномой в зависимости от стадии заболевания, где показатель «р» соответствовал 0,2; 0,5; 0,6. Мы также не получили достоверных различий при анализе локального рака легкого и местно-распространенного процесса у данной когорты пациентов ( $p=0,2; 0,4$ ). Тем самым не доказана прогностическая роль  $\alpha$  РЭ у мужчин с аденокарциномой.

Анализ безрецидивной выживаемости (рис. 25) в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ показал, что в течение 1 года с низким уровнем экспрессии без признаков прогрессирования прожили лишь 86,0%. Для больных же с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ в опухолевых клетках показатель 1-летней безрецидивной выживаемости составил 78,0%.

Мужчины, в опухолях которых определялся высокий уровень экспрессии  $\beta$  РЭ, переживших 3- и 5-летний срок без признаков возврата болезни оказалось

соответственно 49,0%, и 39,5%. У пациентов, показывающих низкий уровень экспрессии  $\beta$  РЭ, показатели 3-и 5-летней безрецидивной выживаемости оказались 58,5% и 42,5% соответственно. Несмотря на числовые различия выживаемости пациентов с высоким и низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ достоверной разницы не получено ( $p=0,08$ ).

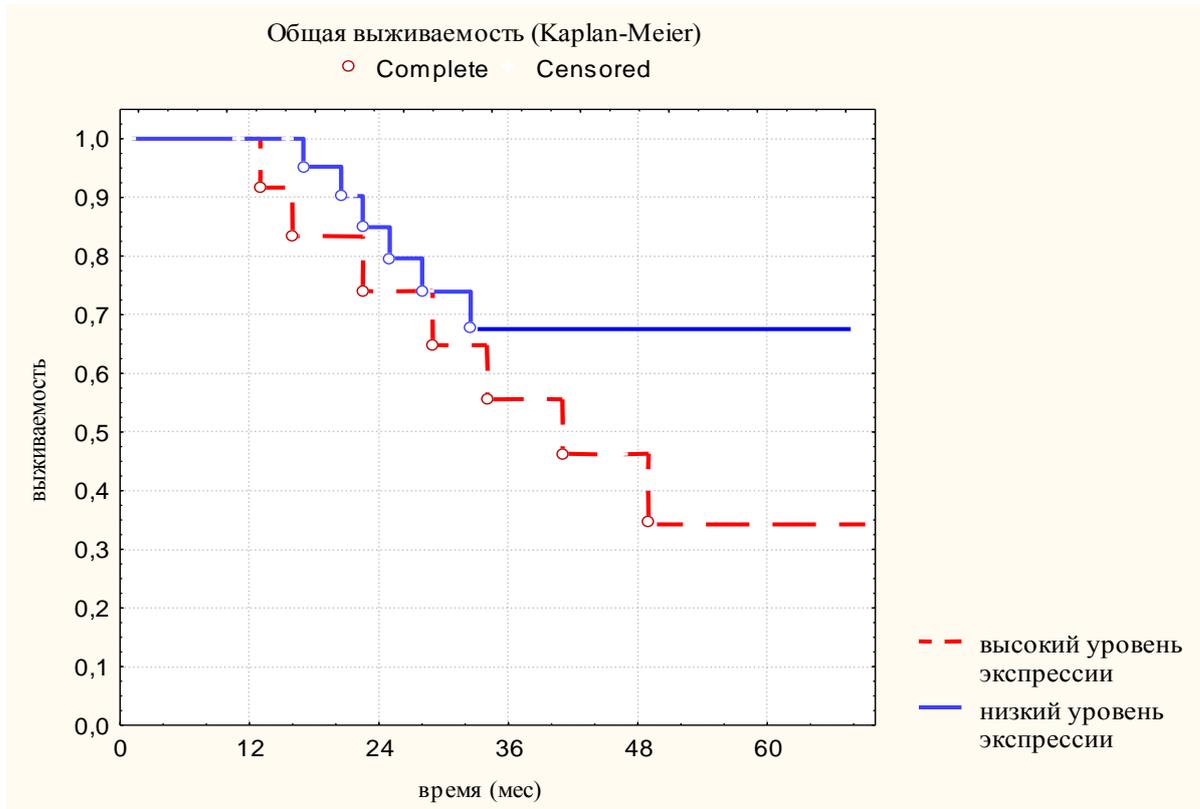
Медиана в группе высокого уровня экспрессии  $\beta$  РЭ соответствует 24,2 мес, в группе низкого уровня экспрессии  $\beta$  РЭ — 53,5 мес.



**Рисунок 25** — Безрецидивная выживаемость у мужчин с аденокарциномой легкого в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ

Для больных с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ 1-летняя общая выживаемость составила 100%. К 3-летнему сроку наблюдению остались в живых 55,8% больных, а 5-летний показатель соответствовал 35,1%. Показатель мужчин с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ к 3-м годам составил 68,2%, оставаясь неизменным и для 5-летнего срока наблюдения ( $p=0,1$ ). Статистически значимой разницы групп не достигнуто ( $p=0,1$ )

Медиана общей выживаемости для группы с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ составила 40,5 мес, для группы с низким уровнем не достигнута (Рисунок 26).



**Рисунок 26** — Общая выживаемость у мужчин с аденокарциномой легкого в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ

Отсутствие достоверной разницы групп ( $p=0,1$ ), вероятно, связано с резким уменьшением количества больных (до 2) в группе пациентов с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ. Поэтому использование  $\beta$  РЭ в качестве прогностического маркера у мужчин с аденокарциномой нами не доказано и требует дальнейших исследований ( $p=0,1$ ).

Также мы сравнивали выживаемость мужчин с аденокарциномой I, II, III стадии, а также с локальным и местно-распространенным процессом в зависимости от уровня экспрессии в опухолевых клетках  $\beta$  РЭ. Но ни в одном из этих анализов нами не получено достоверной разницы выживаемости, а показатель «р» равен 0,37; 0,18; 0,29; 0,21; 0,24 соответственно. Это не позволяет считать  $\beta$  РЭ прогностическим маркером общей и безрецидивной выживаемости у мужчин с аденокарциномой.

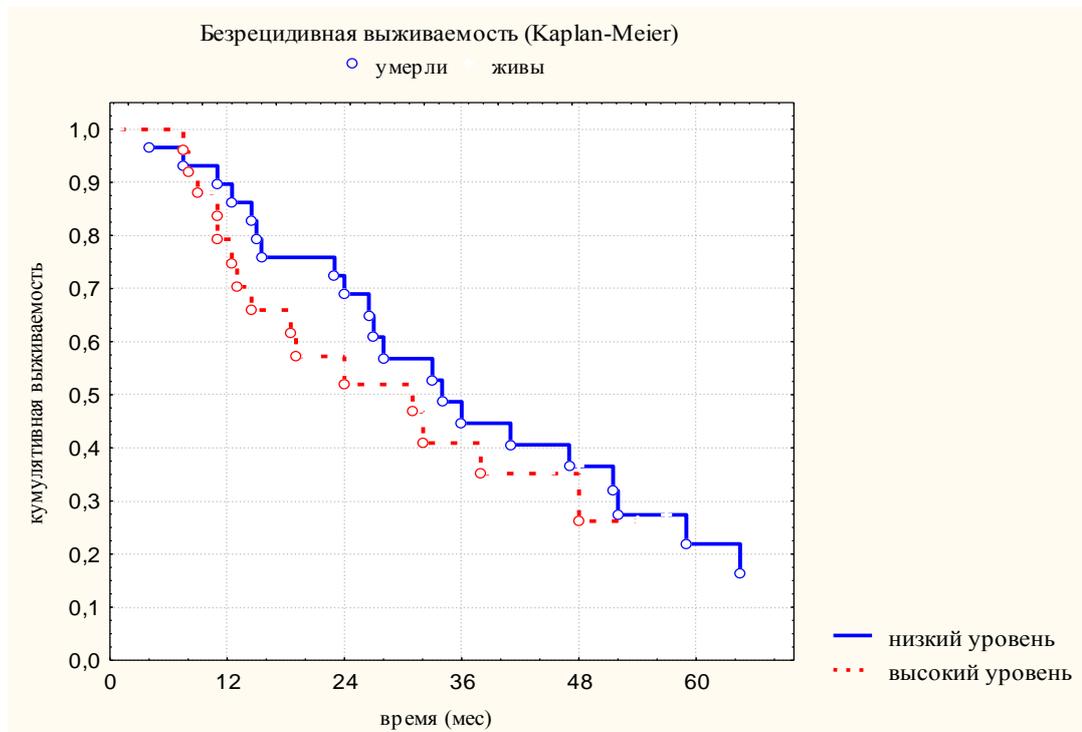
### 3.4.2 Прогностическая роль уровня экспрессии рецепторов эстрогенов у мужчин с плоскоклеточным раком легкого

Мужчины с плоскоклеточным раком легкого (55 больных) в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ разделились на группы: 29 пациентов с низким и 26 — с высоким уровнем экспрессии.

Безрецидивная выживаемость (рис. 27) в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ не различается между группами при сроке наблюдения 5 лет после операции. Кривые многократно пересекают друг друга. На 3 году наблюдения безрецидивная выживаемость у пациентов с высоким уровнем  $\alpha$  РЭ составляет 42,1%, при низком уровне — 44,8% ( $p=0,3$ ).

Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости для группы с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ составил 22,8%, в группе с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ — 25,1%.

Медиана выживаемости для группы с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ составила 30,5 месяца, для больных с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ — 34,4 мес.



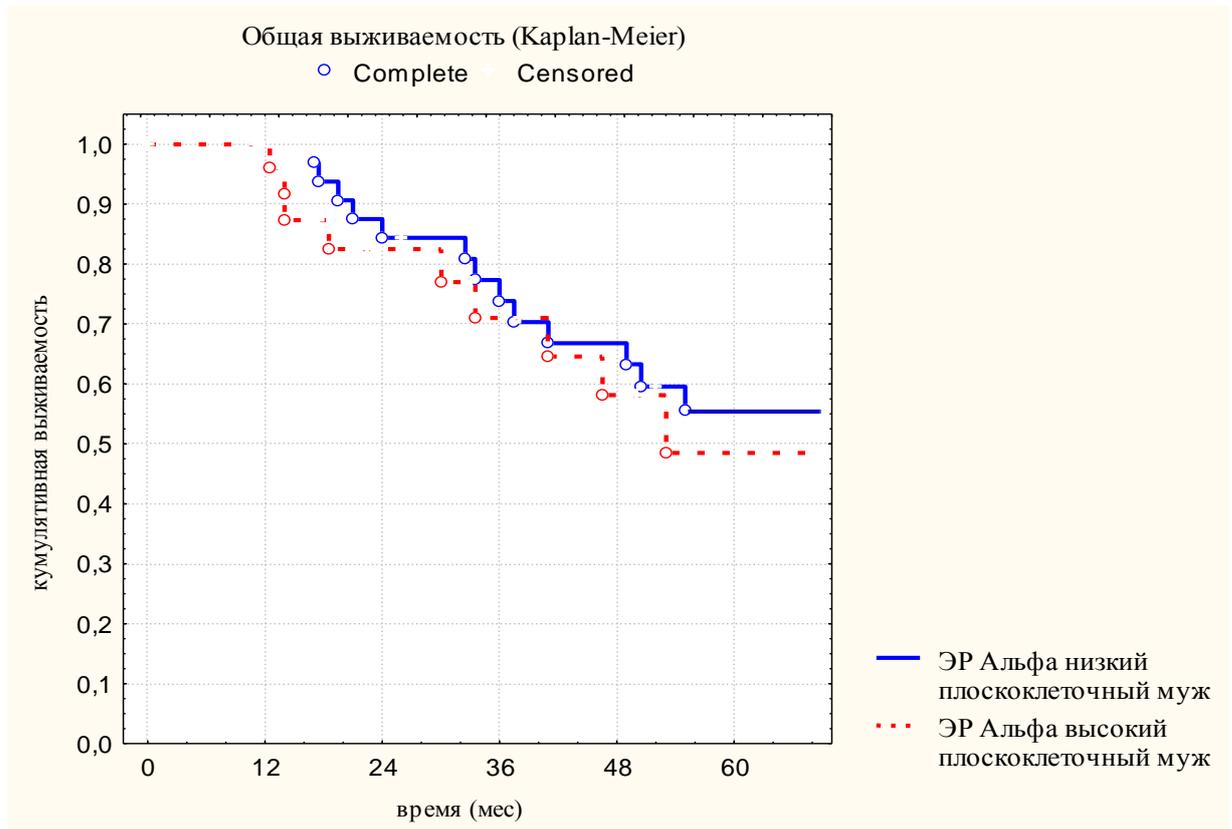
**Рисунок 27** — Безрецидивная выживаемость у мужчин с плоскоклеточным раком легкого в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ

Анализ общей выживаемости (рис. 28) показал, что не обнаруживаются различия в выживаемости между группами при сроке наблюдения до 4 лет.

На третьем году наблюдения выживаемость больных при высоком уровне экспрессии  $\alpha$  РЭ составила 72,1%, при низком — 73,0% ( $p=0,8$ ).

Затем у мужчин с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ показатель стабилизируется на 55,2%, характеризую 5-летнюю выживаемость. Похожим образом ведет себя и кривая общей выживаемости у пациентов с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ, стабилизируясь на 47,4%, что соответствовало 5-летней выживаемости.

Медиана выживаемости для пациентов с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ составляет 53,0 месяца, тогда как в группе низкого уровня — не достигнута.



**Рисунок 28** — Общая выживаемость у мужчин с плоскоклеточным раком легкого в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ

Наблюдаем отсутствие разницы в безрецидивной и общей выживаемости групп у мужчин с плоскоклеточным раком в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ ( $p=0,8$ ).

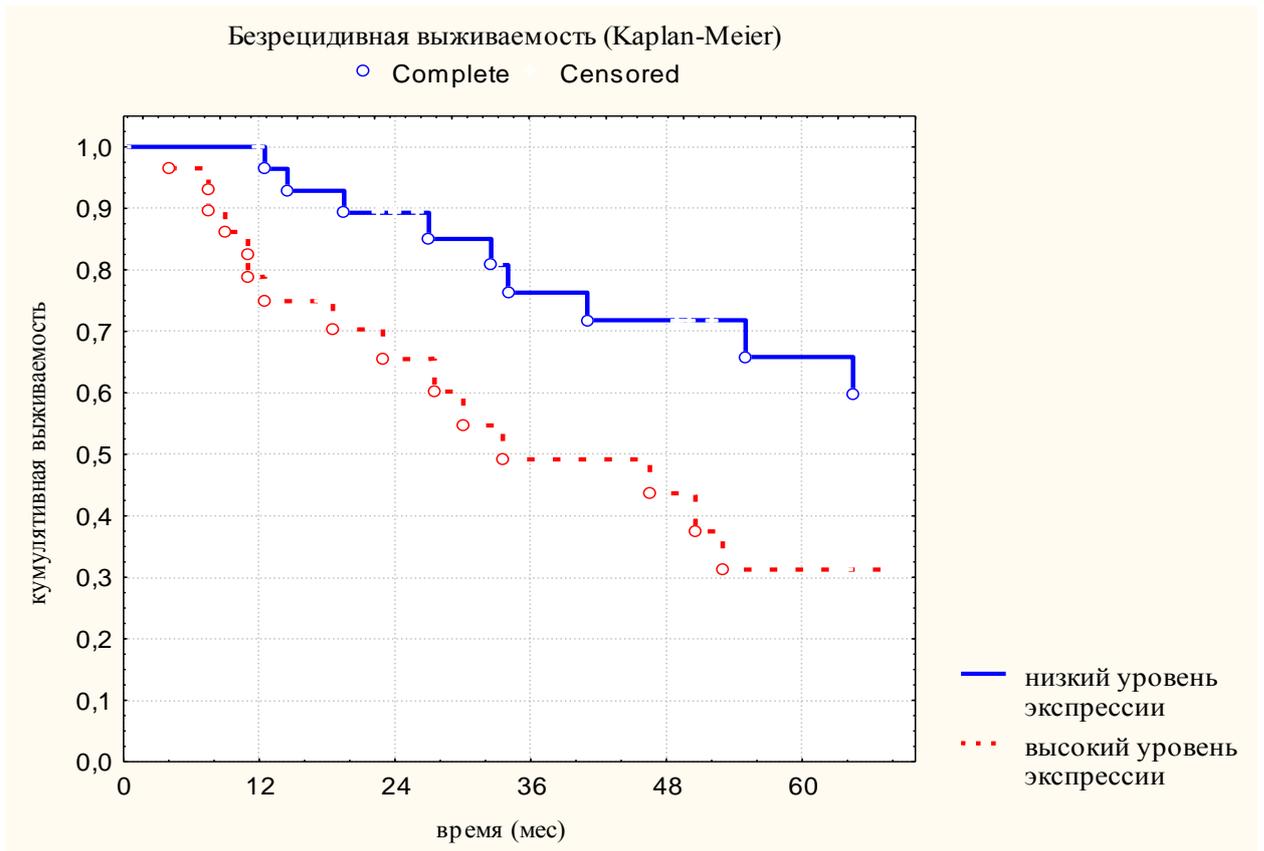
Также не получено достоверных различий при анализе безрецидивной и общей выживаемости в зависимости от стадии заболевания, при сравнении показателей I, II, III стадии у пациентов — мужчин с плоскоклеточным раком легкого, а показатель «р» соответственно равен 0,3; 0,3; 0,4. А различия в выживаемости при анализе локального и местно-распространенного процесса в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ оказались статистически не достоверными ( $p=0,2$  и  $0,4$ ).

В зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ мужчин с плоскоклеточным раком легкого и высоким уровнем экспрессии было 23 пациента, а с низким — 13.

Анализ безрецидивной выживаемости (рис. 29) у мужчин с плоскоклеточным раком легкого, видим разные показатели уже при сроке наблюдения 6 мес. При низком уровне экспрессии  $\beta$  РЭ достоверно больше пациентов без признаков прогрессии, чем при высоком уровне. Так 1-летняя безрецидивная выживаемость составила 86,0%. Тогда как в группе мужчин с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ пациентов с признаками возврата болезни не было, показатель безрецидивной выживаемости равен 100,0%. А 3-летний срок без признаков возврата болезни прожили 76,8% и 49,4% соответственно, а соотношение показателей составило 1:1,5 ( $p=0,02$ ).

Затем у пациентов с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ наблюдаем стабилизацию безрецидивной выживаемости на уровне 31,2%, что и является показателем 5-летнего срока наблюдения. Среди мужчин с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ 5-летний срок без признаков возврата болезни прожили 66,1%. Соотношение 5-летних показателей групп более чем 1:2 ( $p=0,02$ ).

Медиана безрецидивной выживаемости для мужчин с высоким уровнем экспрессии составляет 33,6 месяцев, для группы с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ медиана не достигнута.



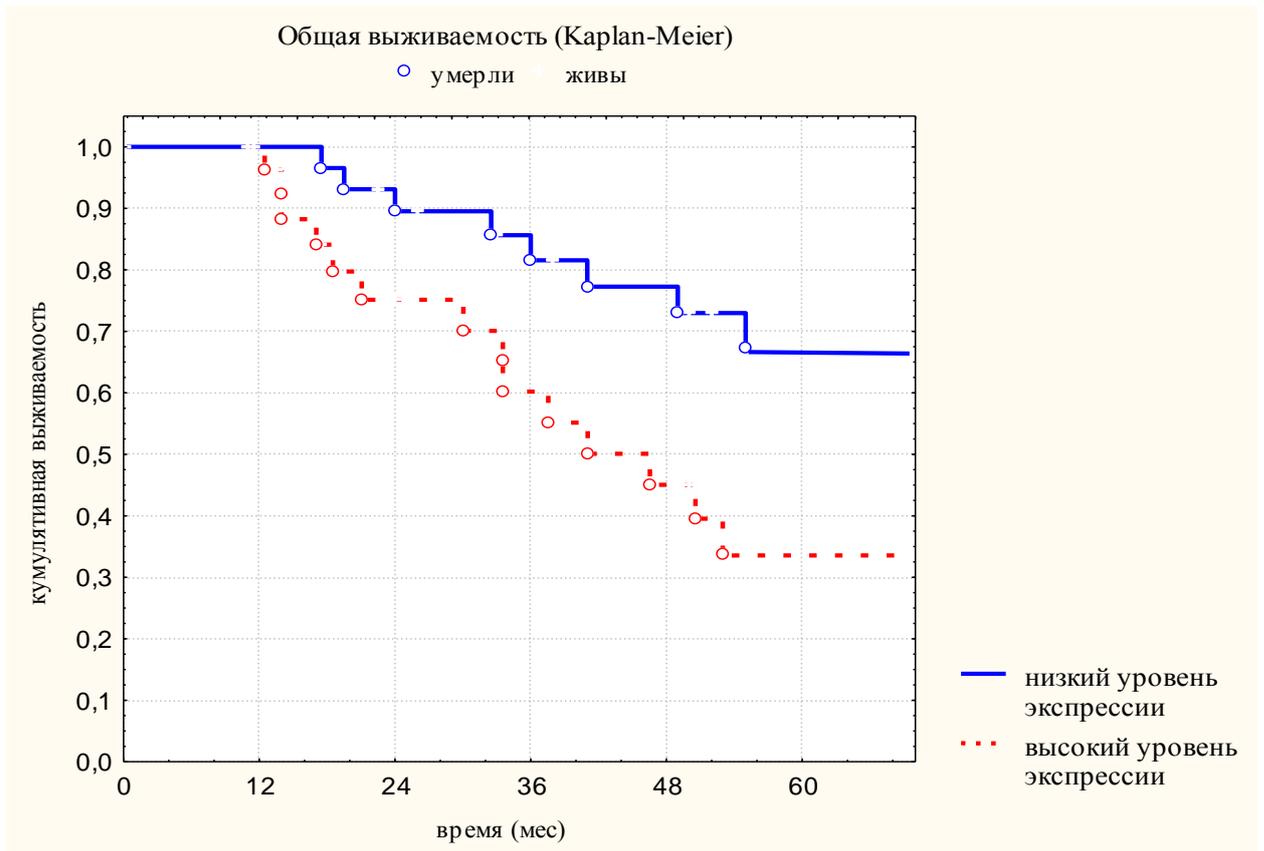
**Рисунок 29** — Безрецидивная выживаемость у мужчин с плоскоклеточным раком легкого в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ

Изучение общей выживаемости в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ (рис. 30) показало, что уже на 2 году наблюдения отмечается лучшая выживаемость у мужчин в группе низкого уровня экспрессии  $\beta$  РЭ, постепенно разница увеличивается составляя к 3 годам наблюдения 1:1,5 ( $p=0,04$ ). А уже 5-летняя выживаемость у этих пациентов в 2 раза выше показателя группы высокого уровня экспрессии ЭР $\beta$ .

На 3-м году наблюдения показатели выживаемости составили 60,0% для мужчин с высоким, и 81,3 % для пациентов с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ.

Далее отмечено увеличение разницы в выживаемости групп, которая на 5-летнем сроке составила 45,3% и 34,0% соответственно.

Разница статистически достоверна ( $p=0,04$ ). Для пациентов с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ медиана общей выживаемости составила 42,5 месяцев, для группы низкого уровня медиана не достигнута.



**Рисунок 30** — Общая выживаемость у мужчин с плоскоклеточным раком легкого в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ

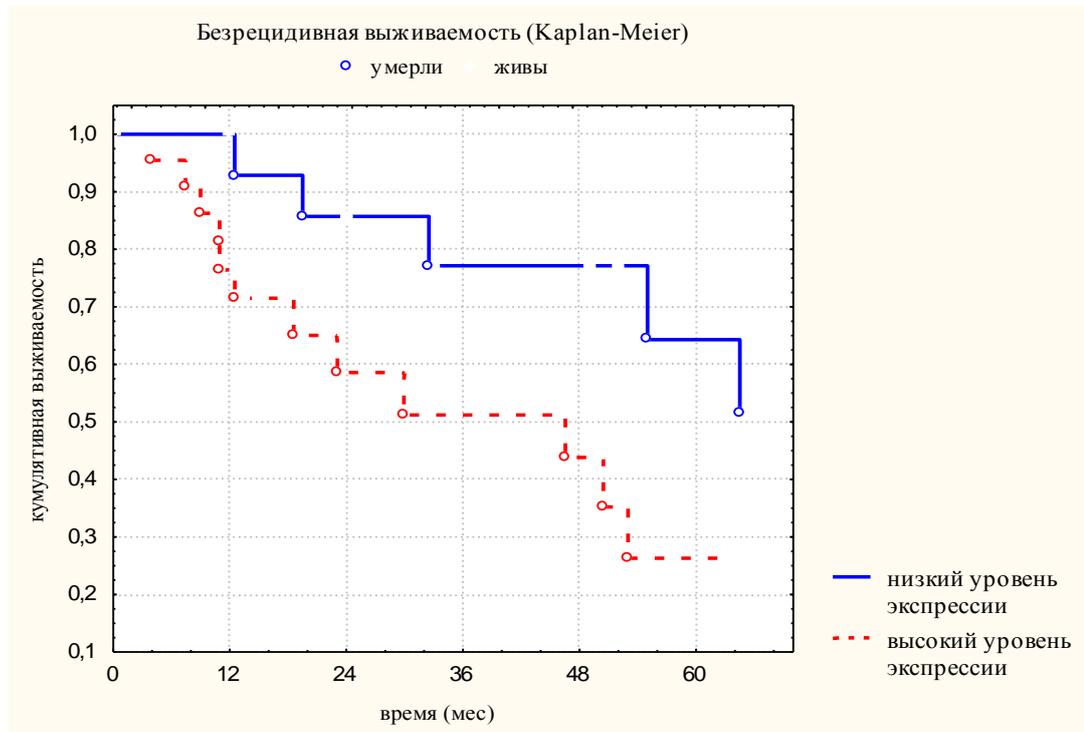
Таким образом, у мужчин с плоскоклеточным раком показатели выживаемости групп достоверно различаются ( $p=0,4$ ) в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ. Низкий уровень экспрессии  $\beta$  РЭ достоверно характеризует лучшую выживаемость, причем если 3-летняя разница составляет 1:1,5, то 5-летняя уже 1:2 ( $p=0,4$ ).

Однако, при сравнении выживаемости (как общей, так и безрецидивной) пациентов с высоким и низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ в опухолевых клетках при I, II, III стадии заболевания ( $p=0,2$ ; 0,1; 0,09), а также при локальном опухолевом процессе достоверных различий не получено ( $p=0,5$ ).

Достоверные различия получены только у мужчин с плоскоклеточным местно-распространенным раком, куда мы отнесли пациентов II стадии с поражением регионарных лимфоузлов и III стадии заболевания.

При анализе безрецидивного периода у пациентов-мужчин с местно-распространенным плоскоклеточным раком легкого (рис. 31) обнаруживаем достоверные различия выживаемости уже на 1 году наблюдения, где показатели для группы высокого уровня экспрессии  $\beta$  РЭ составили 76,0%, а для больных с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ в опухолевых клетках — 92,0% ( $p=0,04$ ). При сравнении 3-летнего периода после операции показатели групп составили 51,0% и 78,0% больных без признаков возврата болезни, что соотносится как 1,0:1,5 в пользу низкого уровня экспрессии ( $p=0,04$ ).

Безрецидивная 5-летняя выживаемость у мужчин с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ в опухолевых клетках была 27,0%, тогда как в группе низкого уровня показатель был равен 65,0%, соотношение составляет 1,0:2,4 ( $p=0,04$ ).



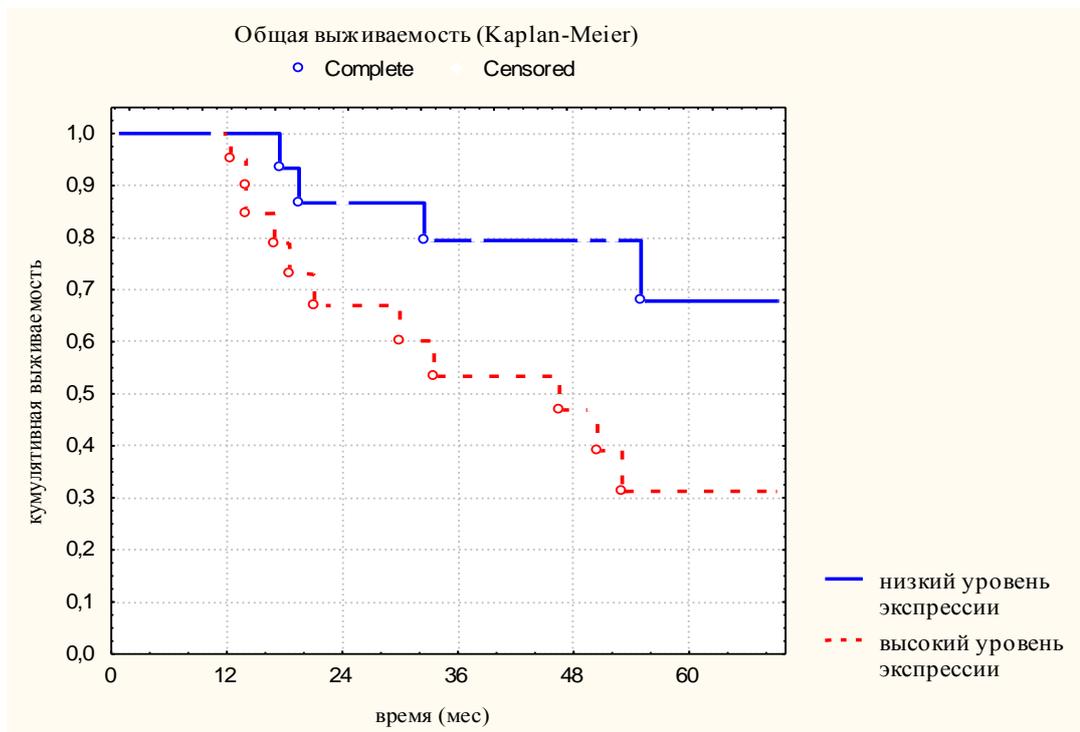
**Рисунок 31** — Безрецидивная выживаемость у мужчин с плоскоклеточным местно-распространенным раком легкого в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ

Таким образом, безрецидивная выживаемость у мужчин с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ в опухолевых клетках достоверно лучше уже с 1-го года

наблюдения, чем у группы с высоким уровнем. Разница показателей составляет для 3-летнего срока 1,0:1,5, для 5-летнего увеличивается до 1,0:2,4 ( $p=0,04$ ).

Показатели 1-,3- и 5-летней общей выживаемости (рис. 32) для пациентов-мужчин с местно-распространенным раком легкого высокого уровня экспрессии  $\beta$  РЭ составляют 100,0%; 53,0%; 30,5%. В то время как на том же сроке наблюдения для пациентов с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ в опухолевых клетках выживаемость соответствует 100,0%; 80,0% и 68,0%.

Медиана выживаемости группы пациентов с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ составляет 46,0 мес, для группы низкого уровня медиана не достигнута.



**Рисунок 32** — Общая выживаемость у мужчин с плоскоклеточным местно-распространенным раком легкого в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ

Таким образом, при сроке наблюдения 3 года выживаемость у больных с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ в опухолевых клетках в 1,5 раза лучше группы с высоким уровнем; а 5-летние значения различаются более чем в 2 раза (1,0:2,2), разница статистически достоверны ( $p=0,04$ ).

### **3.5 Анализ выживаемости пациентов в зависимости от морфологической формы опухоли и уровня экспрессии рецепторов эстрогенов**

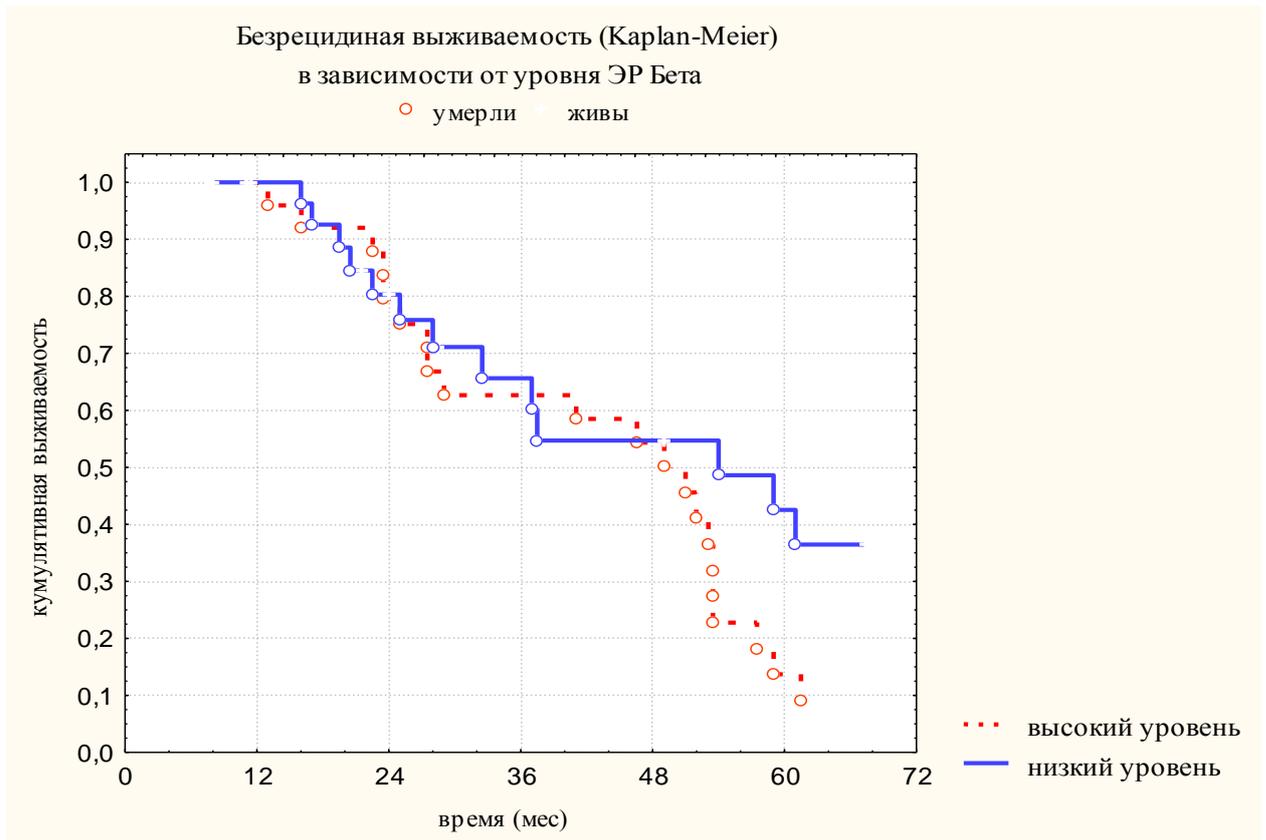
Подавляющее большинство из 114 пациентов, вошедших в исследование, имели аденокарциному (56 больных) или плоскоклеточный рак легкого (55 больных). Также встречались пациенты со смешанной формой опухоли — 2 больных. С недифференцированным раком был 1 пациент. Мы анализировали только пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого.

По уровню экспрессии  $\alpha$  РЭ больные с аденокарциномой распределились: 31 пациент (18 мужчин и 13 женщин) с высоким и 25 (18 мужчин и 7 женщин) с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ. При анализе материала не обнаружена прогностическая роль  $\alpha$  РЭ у больных с аденокарциномой легкого. Различия общей и безрецидивной выживаемости на протяжении 5 лет наблюдения были то в пользу высокого уровня экспрессии, то в пользу низкого. Статистически достоверной разницы не получено ( $p>0,05$ ).

#### **3.5.1 Прогностическая роль уровня экспрессии бета рецепторов эстрогенов ( $\beta$ РЭ) у пациентов с аденокарциномой легкого**

В исследование вошли 56 пациентов с аденокарциномой легкого (20 женщин и 36 мужчин), которые разделились по уровню экспрессии  $\beta$  на 2 группы: по 29 пациентов с высоким уровнем экспрессии (22 мужчины и 7 женщин) и 27 с низким уровнем экспрессии (14 мужчин и 13 женщин).

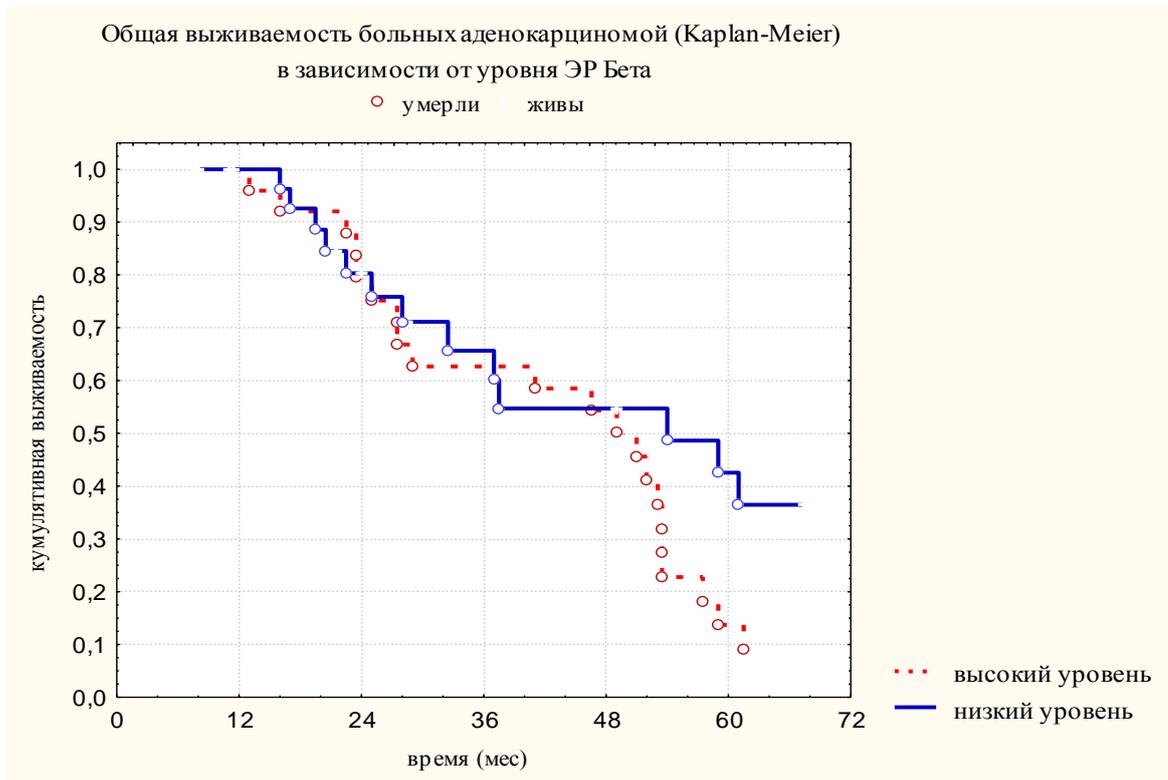
Безрецидивная выживаемость у пациентов с аденокарциномой при сроке наблюдения до 4-х лет не различается в группах высокого и низкого уровня экспрессии  $\beta$  РЭ. Далее определяются достоверные различия, а 5-летние показатели равны соответственно 12,0% при высоком уровне экспрессии  $\beta$  РЭ и 42,0% — при низком ( $p=0,01$ ). Медиана для группы высокого уровня экспрессии  $\beta$  РЭ составила 36,5 мес, в группе низкого уровня экспрессии  $\beta$  РЭ — 49,0 мес. (Рисунок 33)



**Рисунок 33** — Безрецидивная выживаемость оперированных пациентов с аденокарциномой в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ

Анализ общей выживаемости показал, что у пациентов с аденокарциномой отсутствуют достоверные различия в общей выживаемости при сроке наблюдения 46 мес, далее кривые расходятся, показывая достоверные различия ( $p=0,009$ ). Пятилетняя общая выживаемость в группе высокого уровня экспрессии  $\beta$  РЭ составил 15,0%; для группы больных с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ - 43,0% ( $p=0,009$ ).

Медиана для группы высокого уровня экспрессии  $\beta$  РЭ составила 49,5 мес, в группе низкого уровня экспрессии  $\beta$  РЭ — 54,0 мес. (Рисунок 34)



**Рисунок 34** — Общая выживаемость оперированных пациентов с аденокарциномой в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ

Таким образом, выживаемость пациентов, как общая, так и безрецидивная на сроке наблюдения 5 лет в группе больных с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ примерно в 3 раза ниже, чем в группе низкого уровня экспрессии  $\beta$  РЭ.

### 3.5.2 Прогностическая роль уровня экспрессии рецепторов эстрогенов у пациентов с плоскоклеточным раком легкого

Все больные с плоскоклеточным раком (55) были мужчинами. При плоскоклеточном раке легкого  $\alpha$  РЭ так же не обнаружил своей значимости в прогнозе заболевания.

А вот уровень экспрессии  $\beta$  РЭ коррелировался с выживаемостью пациентов. У мужчин с плоскоклеточным местно-распространенным раком легкого 3-летней как общая, так и безрецидивная выживаемость в 1,5 раза лучше при низком уровне экспрессии  $\beta$  РЭ, чем при высоком, рис 29 и 30. К 5 году наблюдения эта разница увеличивается и может быть описана соотношением 1:2 ( $p=0,04$ ).

Таким образом,  $\beta$  РЭ может служить прогностическим маркером у пациентов-мужчин с плоскоклеточным местно-распространенным раком легкого (рис. 29-30).

### **3.6. Характеристика выживаемости в зависимости от комбинации обоих рецепторов**

Анализируя группы больных по уровню экспрессии какого-то одного рецептора ( $\alpha$  или  $\beta$ ), мы не учитывали уровень экспрессии другого. Поэтому, для создания более однородных групп и одинакового влияния на прогноз второго рецептора, не участвующего на данный момент в оценке прогностической роли, мы проанализировали выживаемость в зависимости от уровня экспрессии одного РЭ, когда все больные были одинаковы по уровню экспрессии другого РЭ (или высокий, или низкий).

Всех 114 исследуемых разделили на 2 группы по  $\alpha$  - рецептору: по 56 больных с низким и 58 с высоким уровнем экспрессии. В зависимости от  $\beta$  РЭ в каждой из 2-х групп было по 57 пациентов с низким и высоким уровнем экспрессии.

Пациенты с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ (56) распределились на группы в зависимости от уровня  $\beta$  РЭ: 34 с низким и 22 с высоким уровнем экспрессии. Для больных с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ (58) характерно следующее распределение в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ: 23 с низким и 35 с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ.

Таким образом, получаем относительно одинаковые группы для сравнения.

#### **3.6.1. Анализ выживаемости у пациентов с низким уровнем экспрессии альфа рецепторов эстрогенов ( $\alpha$ РЭ) в зависимости от уровня экспрессии бета рецепторов эстрогенов ( $\beta$ РЭ)**

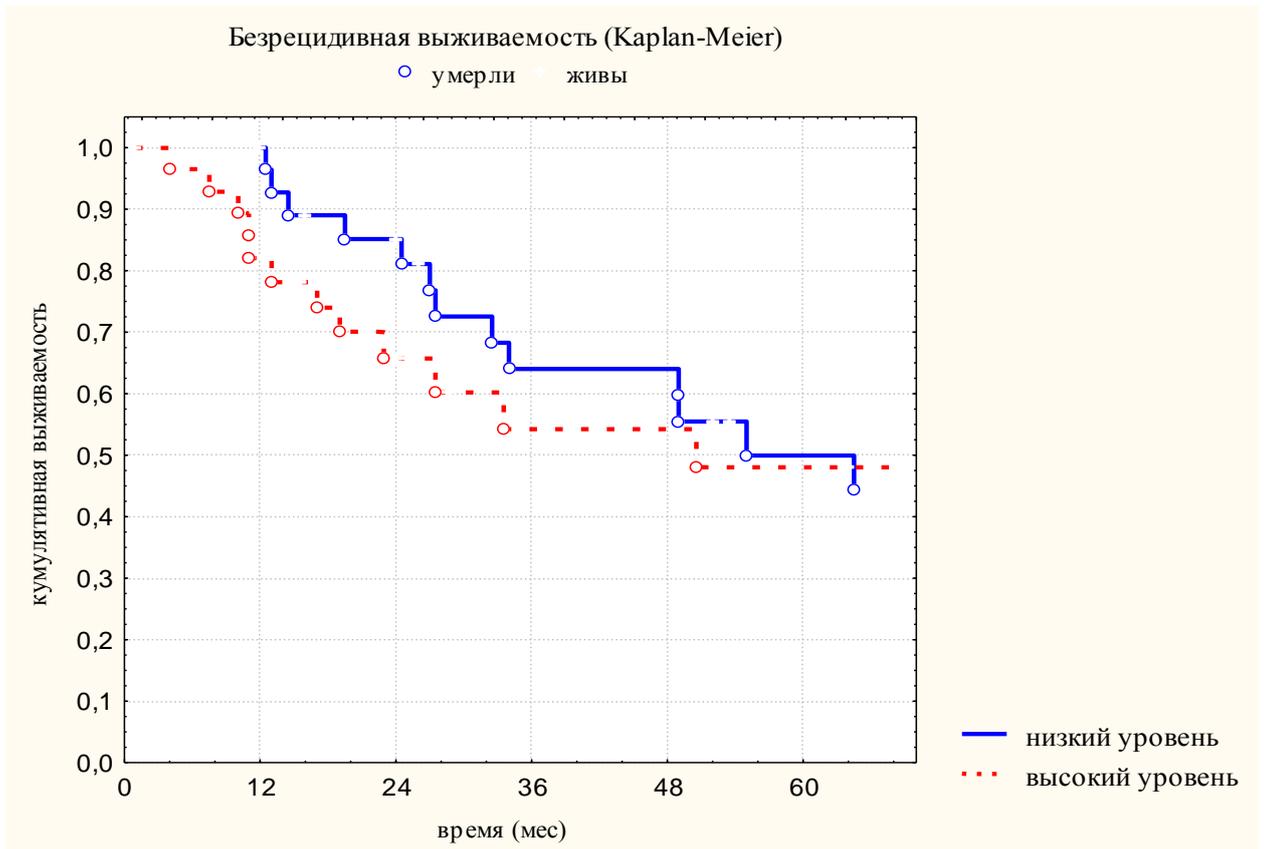
Анализ безрецидивной выживаемости (рис. 35) показал, что все больные с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ (34) пережили 1 год без признаков

прогрессирования, и только 82,1% пациентов с высоким уровнем  $\beta$  РЭ (22) пережили это же период без признаков возврата болезни.

Для 3- и 4-летнего срока наблюдения лучший показатель был при низком уровне экспрессии  $\beta$  РЭ, а безрецидивная выживаемость составила 64,6%. Среди больных с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ 3- и 4-летняя выживаемость соответствовала 54,0%. Разница статистически была не достоверна ( $p=0,5$ ).

На 5-летнем сроке наблюдения разница показателей также была статистически не достоверной ( $p=0,5$ ), а показатели соответствовали 48,1% при высоком уровне экспрессии  $\beta$  РЭ и 50,1% при низком.

Медиана для группы с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ составила 54,5 мес., для пациентов с высоким — 48,9 мес.



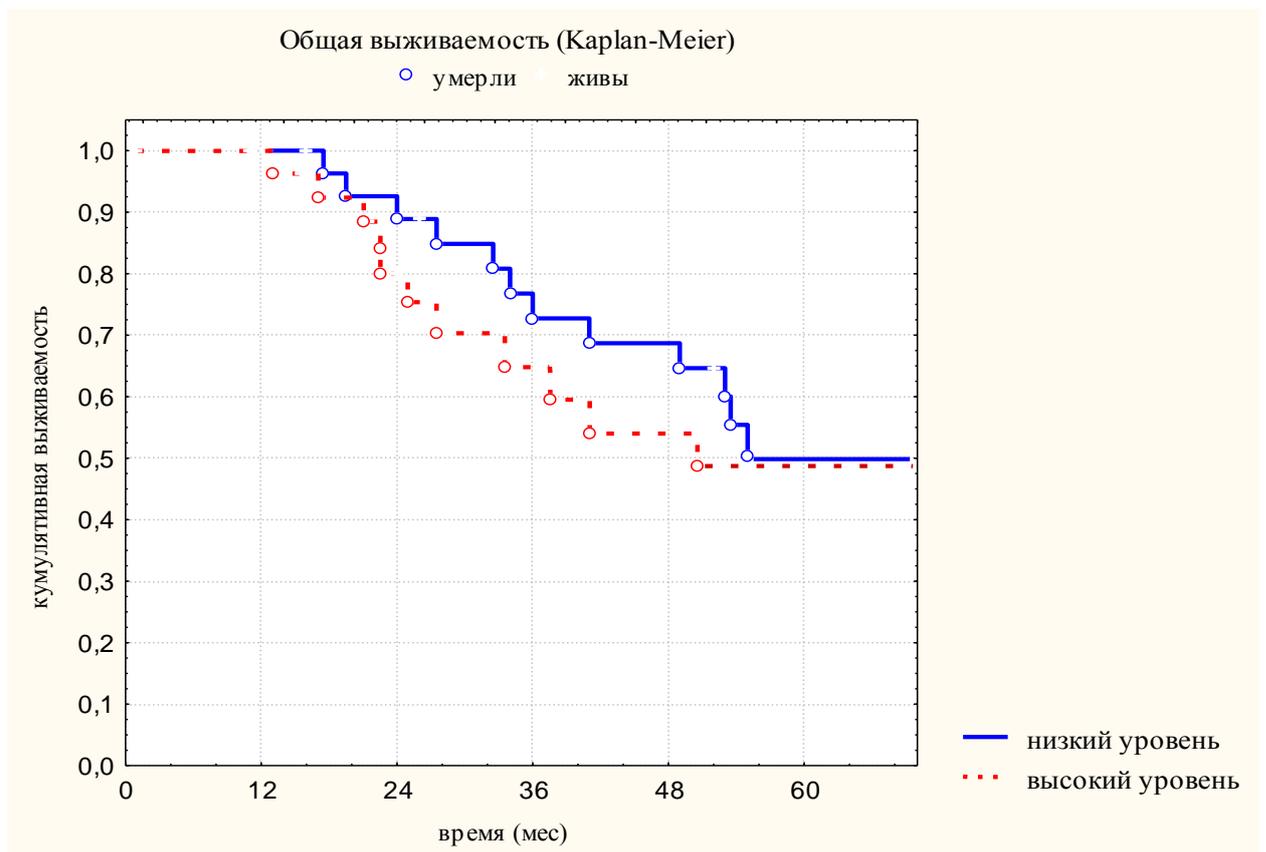
**Рисунок 35** — Безрецидивная выживаемость пациентов с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ

Изучена общая выживаемость (рис. 36) пациентов с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ. Так, если 1-летняя

выживаемость составила для обеих групп 100,0%, то уже на 3 году наблюдения показатели выживаемости различались: для больных с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ 3-летняя общая выживаемость составила 65,0%, для пациентов с низким уровнем экспрессии — 77,0%, разница оказалась статистически недостоверной ( $p=0,5$ ).

При дальнейшем наблюдении показатели общей выживаемости приближаются друг к другу, различаясь всего на 2,4% ( $p=0,5$ ). Пациентов с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ переживших 5-летний срок было 49,2%, а в группе низкого уровня — 50,6%.

Медиана выживаемости для пациентов с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ составила 56,3 месяца, а в группе высокого — 49,3 мес.



**Рисунок 36** — Общая выживаемость пациентов с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ

Разница показателей у пациентов с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  рецептора на 2-3 году составляет 8,0-9,0%,

достигает максимума к 4 году после операции и составляет 15,5%. Но уже к 5 годам уменьшается до 2,4%. Достоверной разницы в сравниваемых группах не получено ( $p=0,5$ ). Следовательно,  $\beta$  РЭ не обладает маркерной ролью у больных с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ.

### **3.6.2. Анализ выживаемости у пациентов с высоким уровнем экспрессии альфа рецепторов эстрогенов в зависимости от уровня экспрессии бета рецепторов эстрогенов**

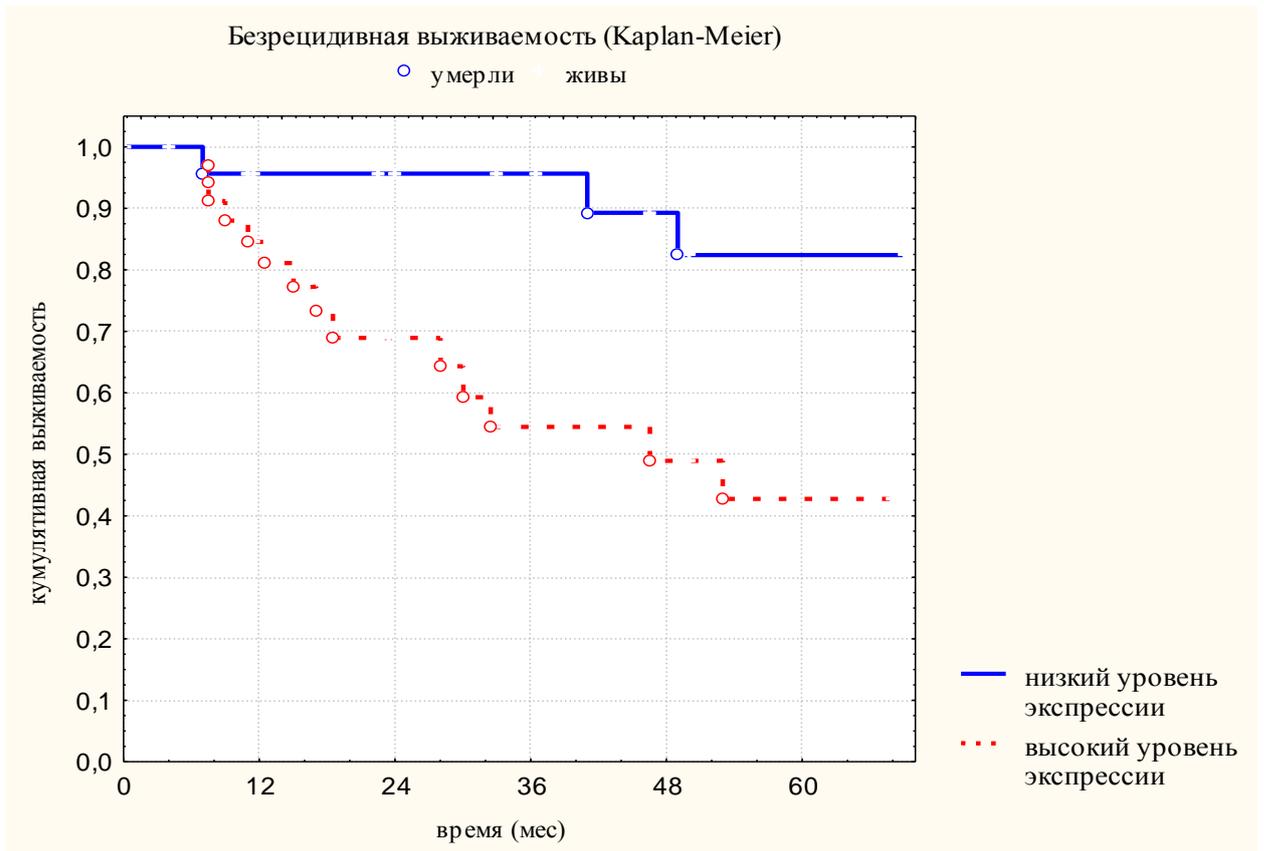
Проанализирована безрецидивная выживаемость пациентов с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ.

Среди пациентов с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ отмечается прогрессирование заболевания еще на первом году наблюдения (рис. 37). Так годовой срок без признаков возврата болезни прожили 85,0% пациентов с высоким уровнем  $\beta$  РЭ, и 95,1% - с низким. Затем показатель безрецидивной выживаемости стабилизируется на цифре 95,1% для группы с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ, характеризуя этим 2-, 3-летнюю безрецидивную выживаемость.

Тогда как у больных с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ за тот же период (3 года после операции) регулярно диагностируется прогрессирование процесса, и 3-летняя безрецидивная выживаемость составляет 53,9%. Различия 3-летних показателей статистически достоверны и составляют более 40,0%, соотношение равно 1:1,75 ( $p=0,003$ ).

Далее мы видим, что для пациентов с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет 41,5%, для группы с низким уровнем  $\beta$  РЭ этот показатель в 2 раза лучше и соответствует 82,3%. Различия показателей статистически достоверны ( $p=0,003$ ).

Медина безрецидивной выживаемости для пациентов с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ составила 46,8 мес., у группы низкого уровня медиана не достигнута.



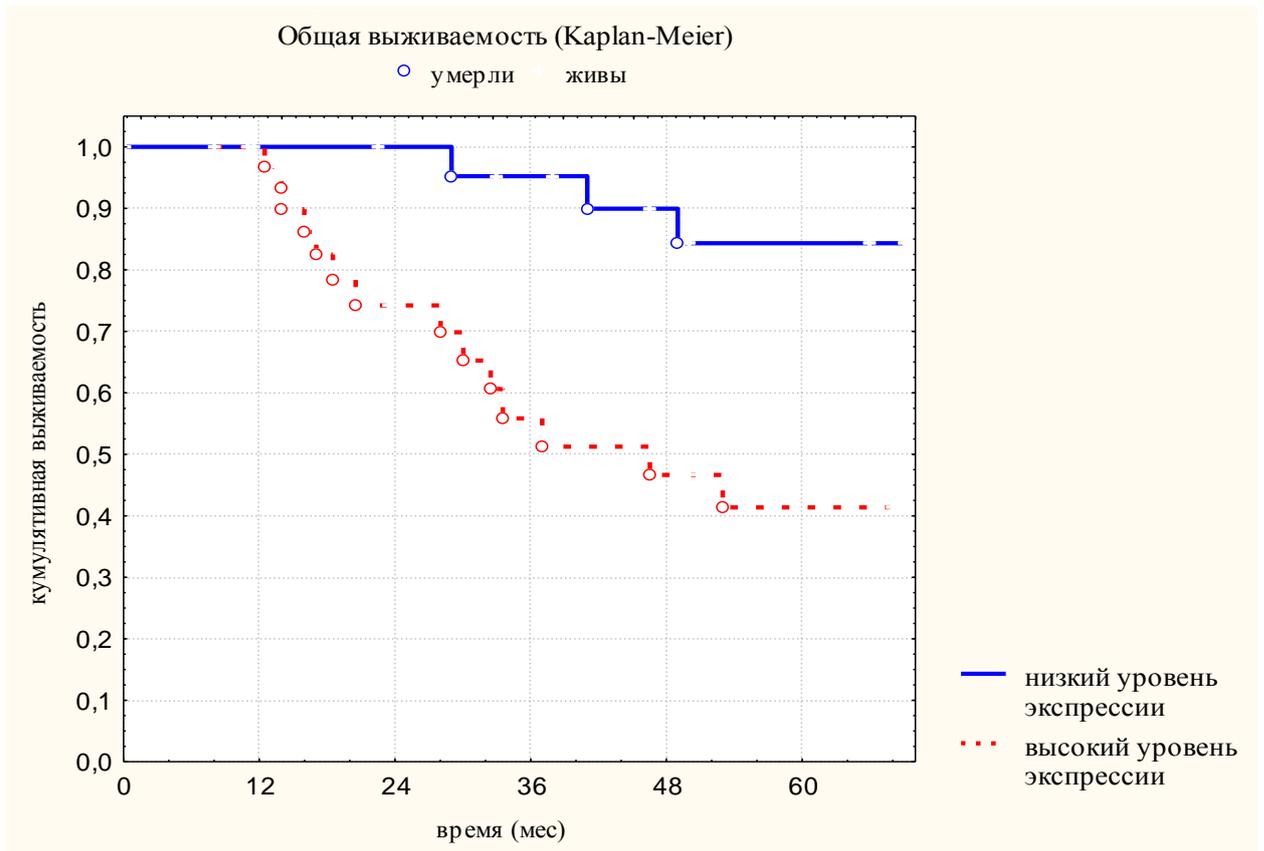
**Рисунок 37** — Безрецидивная выживаемость пациентов с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ

Общая выживаемость больных с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ представлена на рисунке 38.

К 3 году наблюдения выживаемость в группе низкого уровня экспрессии  $\beta$  РЭ снизилась до 96,3%, а у больных с высоким уровнем экспрессии выживаемость составила 56,0%. Разница, статистически достоверная, достигает 40,3%, а отношение показателей групп приближается к 1:1,75 ( $p=0,003$ ).

Затем показатели выживаемости к 5 годам стабилизируются на 84,3% для группы с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ, 43,3% у пациентов с высоким уровнем, что статистически достоверно.

Медиана общей выживаемости для группы высокого уровня экспрессии  $\beta$  РЭ составила 47,3 мес., тогда как для больных с низким уровнем медиана не достигнута.



**Рисунок 38** — Общая выживаемость пациентов с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ

У больных с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ  $\beta$  рецепторы могут влиять на общую и безрецидивную выживаемость. Низкий уровень экспрессии  $\beta$  РЭ характеризует лучшие показатели: для 3-летнего периода соотношение составляет 1:1,75 ( $p = 0,003$ ), для 5-летнего 1:2 ( $p = 0,003$ ). Следовательно,  $\beta$  РЭ может быть использован в качестве прогностического маркера у больных с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ.

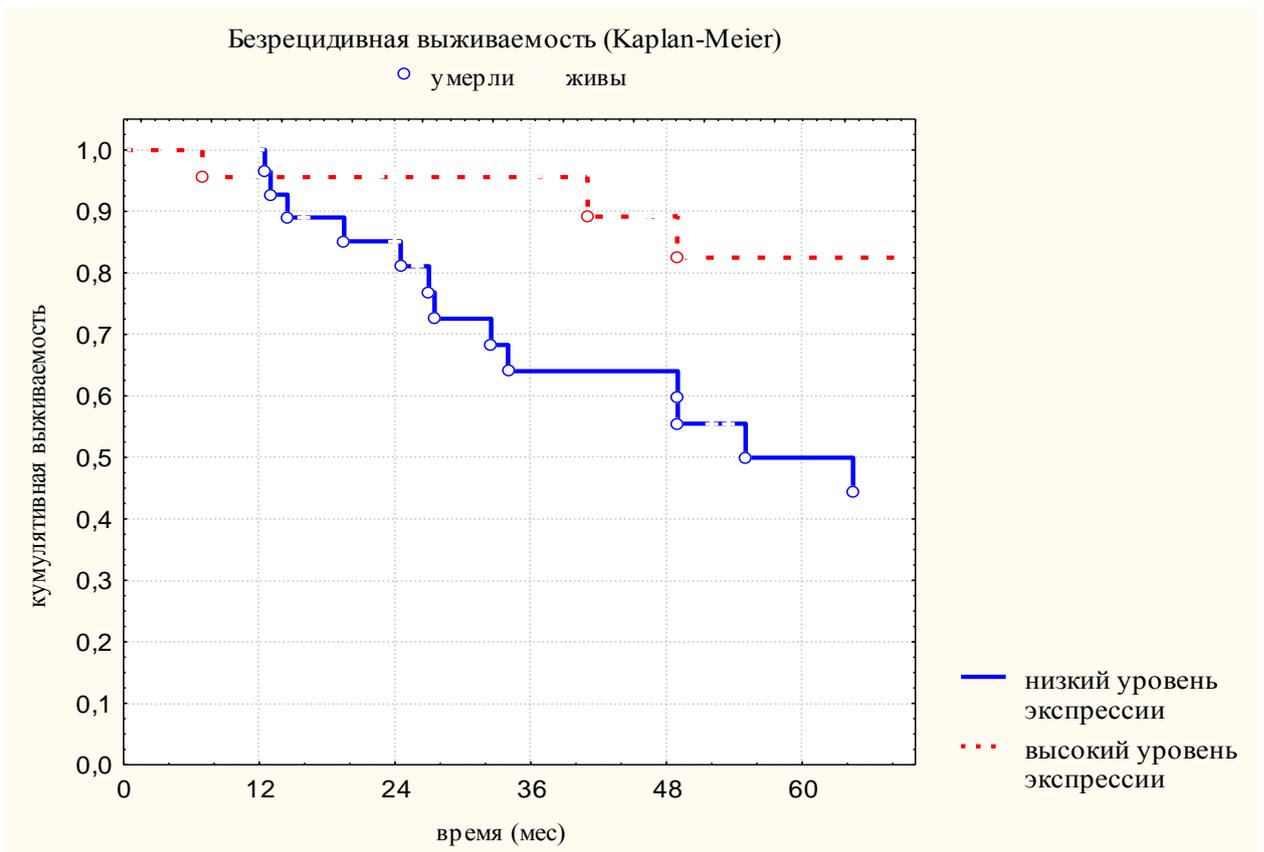
### 3.6.3. Анализ выживаемости у пациентов с низким уровнем экспрессии бета рецепторов эстрогенов в зависимости от уровня экспрессии альфа рецепторов эстрогенов

При анализе рисунка 39 видим, что без признаков прогрессирования 3 года прожили 95,1% пациентов с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ, сохраняя этот показатель неизменным с 6 мес. после операции.

В группе пациентов низкого уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ 1-летняя безрецидивная выживаемость составила 100,0%, а 3-летний срок без признаков возврата болезни прожили 64,6% больных. Разница показателей на 3 году наблюдения достоверна и соответствует 1:1,5 ( $p=0,03$ ).

Затем показатель безрецидивной выживаемости в группе высокого уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ к 5 году становится равным 82,3%. В группе больных низкого уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ на сроке наблюдения 5 лет без признаков прогрессирования пережили 50,1%. Разница показателей также оказалась статистически достоверной ( $p=0,03$ ).

Медиана безрецидивной выживаемости у больных с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ составила 54,9 мес., в группе высокого уровня медиана не достигнута.

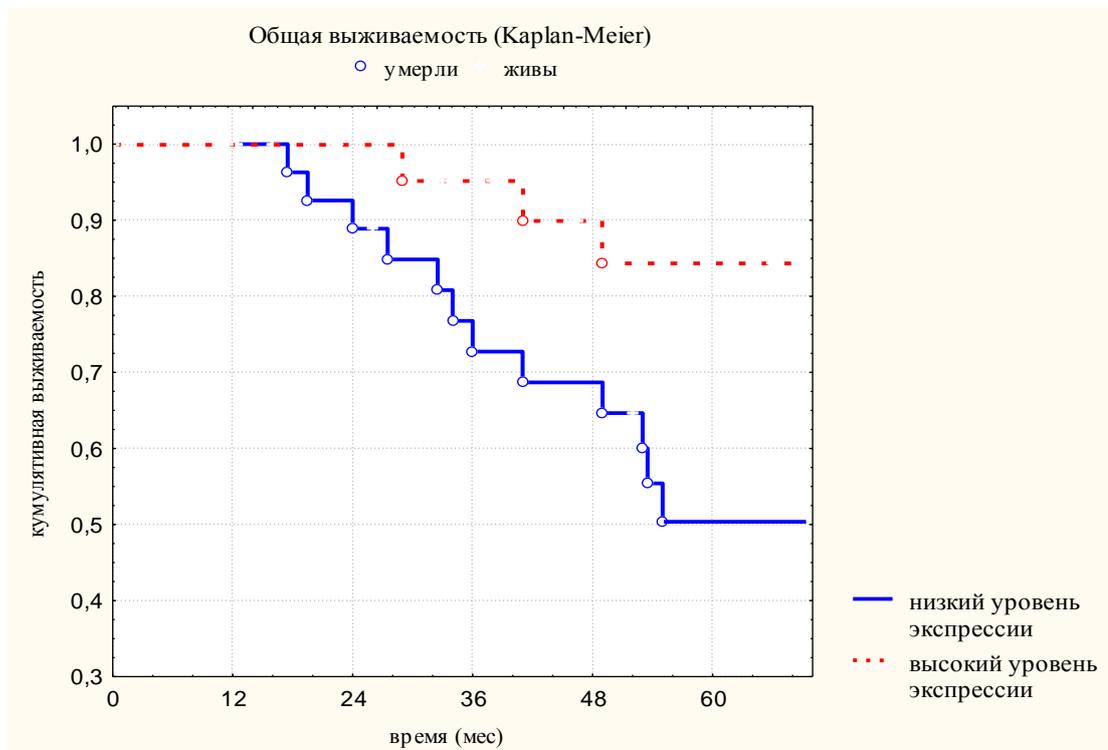


**Рисунок 39** — Безрецидивная выживаемость пациентов с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ

Анализ общей выживаемости пациентов с низким уровнем экспрессии  $\beta$  в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ представлен на рисунке 40, где 1- и 2-летняя выживаемость для пациентов с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ составляет 100,0%. Для больных с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ 1-летняя выживаемость также равна 100,0%, снижаясь уже на 2 году наблюдения.

В группе с высоким уровнем  $\alpha$  РЭ 3-летняя общая выживаемость равна 96,3%. У пациентов с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ эти показатели определяются на уровне 77,0%. Разница групп оказалась статистически достоверной ( $p = 0,03$ ). Затем наблюдаем стабилизацию показателя общей выживаемости на 84,3% для пациентов с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ к 5-летнему сроку наблюдения. У больных с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ 5-летняя общая выживаемость равна 50,6%, соотношение групп составляет 1:1,7.

Медиана общей выживаемости у пациентов с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ не достигнута, для больных с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ медиана составила — 56,3 мес.



**Рисунок 40** — Общая выживаемость пациентов с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ

Отмечается статистически достоверная разница показателей и общей, и безрецидивной выживаемости в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ у пациентов с низким уровнем экспрессии  $\beta$  рецепторов ( $p = 0,03$ ).

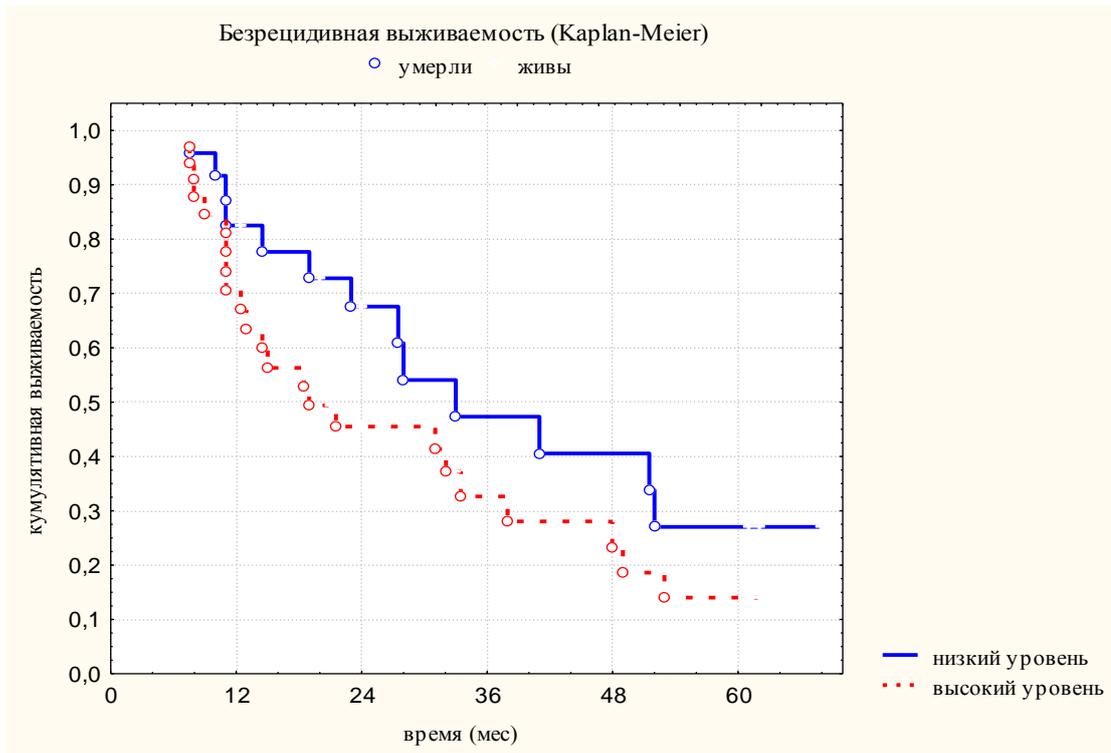
Получаем, что для пациентов с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ  $\alpha$  рецепторы могут определять прогноз заболевания. Больные с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ показывают лучшую выживаемость в сравнении с пациентами, у которых низкий уровень экспрессии  $\alpha$  РЭ в опухолевых клетках. На 3 летнем сроке наблюдения соотношение равно 1,0:1,5; на 5-летнем 1,0:1,7.

Тем самым,  $\alpha$  РЭ обладают прогностической ролью у больных с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ.

#### **3.6.4. Анализ выживаемости у пациентов с высоким уровнем экспрессии бета рецепторов эстрогенов в зависимости от уровня экспрессии альфа рецепторов эстрогенов**

Оценка безрецидивной выживаемости (рис. 41) у пациентов с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ показала, что на всех сроках наблюдения различия в безрецидивной выживаемости статистически не достоверны ( $p=0,4$ ). На сроке наблюдения 3 и 5 лет у больных с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ и низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ показатель безрецидивной выживаемости составил 32,0% и 15,5%. Тогда как у пациентов с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ и низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ — 47,5% и 28,4%.

Медиана безрецидивной выживаемости в группе высокого уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ составляет — 19,8 мес, в группе низкого — 33,7 мес.



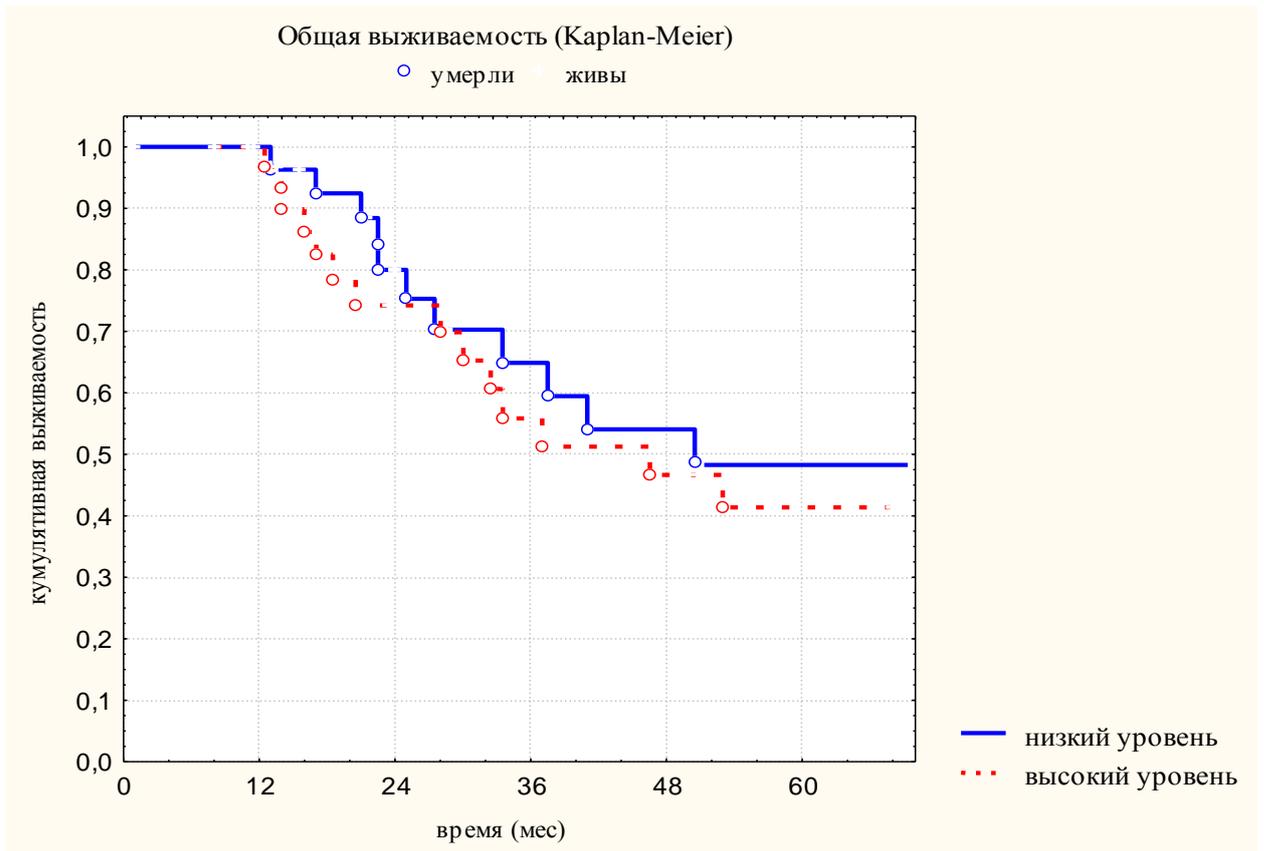
**Рисунок 41** — Безрецидивная выживаемость пациентов с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ

На рисунке 42 проанализирована общая выживаемость у пациентов с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ ( $p=0,5$ ).

К 3 году наблюдения выживаемость снижается до 56,0% в группе высокого, и до 65,0% в группе низкого уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ ( $p=0,5$ ).

Показатель 5-летней общей выживаемости у больных с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ снижается до 49,2%. У пациентов с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ также обнаруживаем стабилизацию показателя выживаемости к 5 году на 43,3% ( $p=0,5$ ).

Медиана общей выживаемости в группе высокого уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ составила 47,3 мес., у пациентов с низким уровнем — 49,3 мес.



**Рисунок 42** — Общая выживаемость пациентов с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ

У пациентов с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ при сравнении и общей, и безрецидивной выживаемости не найдено достоверной разницы между группами высокого и низкого уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ ( $p=0,5$  и  $0,4$ ).

Таким образом, у больных с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ  $\alpha$  РЭ не обладает прогностической значимостью и не может влиять на выживаемость.

#### ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на современное состояние лекарственного противоопухолевого лечения рака легкого как в самостоятельном так и предоперационном, или в адъювантном режиме ситуация не меняется кардинально в течение последних 15-20 лет. Общая 5-летняя выживаемость больных остается в пределах 45-50% [5,6,4].

Поэтому продолжается поиск иных характеристик опухоли и связь их с течением заболевания. Давно известно, что гормоны играют не последнюю роль в канцерогенезе [73,74]. В связи с этим даже выделяют группу так называемых «гормонозависимых опухолей», где этим биологически активным веществам отводится значительная роль в возникновении, клиническом течении и лечении заболевания.

Говоря о рецепторах эстрогенов, ранее подразумевалось их мономорфность. Открытие в последние годы разных подвидов РЭ, в частности  $\beta$  РЭ, которые выявлены в ткани различных опухолей разных органов, позволило предположить, что в канцерогенезе, в том числе и в развитии рака легкого, могут принимать участие и влиять на прогноз рецепторы эстрогенов.

Многие авторы оценивают РЭ как фактор прогноза с учетом экспрессии или отсутствия рецепторов в опухолевой ткани, к числу которых относятся следующие [44, 86, 134,141,156].

Так, Yu W. et al., проанализировав выживаемость женщин в зависимости от наличия в опухолевой ткани  $\beta$  РЭ, пришли к выводу, что худшие результаты были в группе с  $\beta$  РЭ-положительными опухолями [156].

Kuo L.C. et al. оценивает влияние эстрогена в связи с другими факторами (курение, пол, морфологический тип опухоли) сравнивая пациентов в зависимости от наличия экспрессии  $\alpha$  РЭ, утверждая, что худшие результаты у курящих женщин с аденокарциномой [86].

В ряде исследований изучалась прогностическая роль РЭ в зависимости от их внутриклеточной локализации, т.е. РЭ, находящиеся в цитоплазме, противопоставлялись этому же виду рецептора, но локализованному в ядре [44,

109,110,119, 141]. Также среди большого количества этих мнений нет единства, и зачастую эти исследования противоречивы.

Мы же разделили пациентов на группы в зависимости от уровня экспрессии (пациенты с низким и высоким уровнем экспрессии РЭ) по медиане этого показателя в общей группе без учета внутриклеточной локализации рецептора, т.е. оценивалась суммарная экспрессия РЭ в опухолевой клетке.

Из 114 пациентов, вошедших в исследование 31 больной (27 мужчин и 4 женщины) имели уровень экспрессии  $\alpha$  РЭ равный нулю. Этим больным мы рассматривали в группе низкого уровня (56) экспрессии  $\alpha$  РЭ. В группе высокого уровня экспрессии было 58 пациентов.

При определении уровня экспрессии  $\beta$  РЭ в опухоли только одного пациента (мужчины) не определялась экспрессия  $\beta$  РЭ, которого мы рассматривали в группе больных с низким уровнем (57) экспрессии  $\beta$  РЭ. Высокая экспрессия  $\beta$  РЭ определялась также у 57 пациентов.

Следует отметить, что в подавляющем большинстве работ определение рецепторов проводится иммуногистохимическим методом. А анализируемые группы формируются из больных, в опухоли которых экспрессируется рецептор, и тех, где опухолевые клетки его не содержат.

Для анализа нашего материала использовался иммунофлюорисцентный метод ассоциированный с проточной цитофлуориметрией. Это позволило оценить экспрессию рецептора более объективно и количественно с учетом гетерогенности опухолевой ткани, что не возможно при иммуногистохимии.

Среди огромного числа мнений о роли  $\alpha$  РЭ при раке легкого, мы можем согласиться, и то лишь отчасти, с Brueckl W.M. et al., Berardi R. et al., Li W. et al. которые рассматривают этот рецептор как самостоятельный прогностический фактор в зависимости от разных клинико-морфологических факторов, определяя лучшую выживаемость при высоком уровне экспрессии  $\alpha$  РЭ [24,28,93].

В нашем исследовании при разделении больных на группы в зависимости от клинико-морфологических особенностей не получено достоверной разницы в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ без учета экспрессии  $\beta$  РЭ, тем самым не

подтверждена его прогностическая роль в качестве самостоятельного маркера. Однако при сравнении выживаемости у больных с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ получена достоверно лучшая выживаемость у пациентов с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ. И это показывает прогностическую значимость  $\alpha$ -рецептора в группе «хорошей выживаемости» (низкий уровень экспрессии) по уровню  $\beta$  РЭ. У больных же с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ достоверной разницы в выживаемости в зависимости от  $\alpha$  РЭ не получено.

Большее число работ посвящено прогностической роли именно  $\beta$  РЭ [20,30, 55, 83, 113], который по данным литературы экспрессируют до 80% опухолей [2,96,134]. В нашем же исследовании этот показатель был равен 99% (лишь у одного больного опухоль не экспрессировала  $\beta$  РЭ).

В исследованиях, рассматривающих  $\beta$  РЭ в качестве фактора влияющего на выживаемость, изучались пациенты именно с аденокарциномой легкого. А высокая (гиперэкспрессия) по мнению авторов связана с агрессивным течением заболевания [1,24,44,59,65,68,70,75,86,91,110,111,122,130].

В нашей работе получены подобные результаты, где 5-летняя выживаемость как общая, так и безрецидивная, в группе высокого уровня экспрессии  $\beta$  РЭ примерно в 3 раза ниже, чем у пациентов с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ, что статистически достоверно ( $p < 0,05$ ).

В литературе встречаются лишь единичные публикации, посвященные экспрессии и прогностической роли  $\beta$  РЭ при плоскоклеточном раке легкого [62,122], где также гиперэкспрессия рецептора рассматривается как фактор агрессивного течения.

В нашей работе плоскоклеточный рак встречался только у мужчин, опухоли у женщин были представлены только аденокарциномой легкого. При анализе выживаемости обнаружено, что высокий уровень экспрессии  $\beta$  РЭ у мужчин с плоскоклеточным раком легкого, а точнее у мужчин с плоскоклеточным местнораспространенным раком легкого как 3-, так и 5-летняя выживаемость достоверно ниже показателя группы больных с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ. Причем,

если 3-летние показатели, и общей, и безрецидивной выживаемости различаются в 1,5 раза, то на 5 летнем сроке наблюдения эта разница увеличивается, а показатели достоверно различаются уже в 2 раза, что статистически достоверно ( $p < 0,05$ ).

Нет единого мнения о роли РЭ как прогностического маркера в зависимости от пола. Одни работы не находят различий в прогностической ценности  $\beta$  РЭ у больных обоего пола. Другие считают, что  $\beta$  рецепторы определяют только у женщин. Также существуют исследование, где  $\beta$  РЭ способны определять хороший прогноз у мужчин и плохой у женщин [38, 48, 54, 98, 108, 110, 111, 125, 137, 139, 141].

По нашим данным достоверные различия в выживаемости в зависимости от уровня экспрессии достигнуты  $\beta$  РЭ у мужчин с плоскоклеточным местнораспространенным раком легкого, либо в группах, сформированных с учетом гистологии, распространенности процесса, куда входили и мужчины и женщины. При оценке выживаемости у женщин, которых было 20, достоверных различий не получено, что связано вероятнее всего с малым при распределении на группы высокого и низкого уровня экспрессии как по  $\beta$  РЭ, так и по  $\alpha$  РЭ.

В последние годы все чаще появляются работы, посвященные не просто определению маркерной роли РЭ, но и использованию данных рецепторов в качестве мишени для терапии рака легкого.

Zhang J. et al. показали участие  $\alpha$  РЭ в миграции и инвазии клеток при НМРЛ, а также предполагали, что данный рецептор может стать мишенью терапии рака легкого [160].

Rodriguez-Lara V. et al. показывают положительный эффект от применения фульвестранта, который способен сдерживать опухолевый рост. Также интересны данные по применению тамоксифена с комбинации с таксанами (доцетакселом) во II линии терапии рака легкого у больных, получивших в первой линии платинсодержащие препараты. В результате пациенты имели более высокие показатели как общей, так и безрецидивной выживаемости [122].

Lung-Iversen M. et al. пришли к выводу, что  $\alpha$  РЭ является независимым прогностическим фактором для оценки ответа на химиотерапию (пеметрексад/карбоплатин) у женщин [98]. Пациентки с  $\alpha$  (РЭ)-положительными опухолями показывают лучшие результаты выживаемости в сравнении с больными, у которых опухоли не экспрессируют  $\alpha$  РЭ.

Ding X. et al. в своей работе показали, что комбинация высоких доз тамоксифена (разовая доза 150 мг/м<sup>2</sup> в день) с цисплатином повышает чувствительность опухоли к последнему [45].

Эти и многие другие исследования доказывают, наличие  $\alpha$  и  $\beta$  РЭ в ткани НМРЛ является одной из биологических характеристик опухоли. Рассмотрение РЭ в качестве новой мишени открывает новые перспективы терапии рака легкого, а возможность и эффективность такого подхода доказывается исследованиями последних лет. По нашим данным наличие РЭ в опухолевой ткани и ассоциация их с течением болезни у определенной категории больных, позволяет также говорить о наличии таргетной биологической мишени, которая может быть предложена для последующего исследования применения антиэстрогеновых препаратов.

Следует учитывать достаточно высокую токсичность всех без исключения режимов адъювантой химиотерапии по поводу рака легкого. В связи с этим не всем пациентам после операции удастся провести в стандартные сроки адъювантное лечение. Применение антиэстрогеновой терапии как в комбинации со стандартными лекарственными препаратами, так и в монорежиме вероятнее всего способно уменьшить токсический эффект и улучшить результаты комбинированного лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В мире ежегодно регистрируется до 1,8 млн. впервые выявленных случаев рака легкого и более миллиона (1,2 млн) умирает от этого заболевания [51,64]. В России показатели заболеваемости и смертности в 2015г составили 60 тыс. и 51,5 тыс. соответственно. Рак легкого вот уже много лет остается лидирующей причиной смерти, особенно среди мужчин. Несмотря на улучшение хирургического и использования самых разных вариантов комбинированного лечения, значимого и желаемого результата не наблюдается. Общая 5-летняя выживаемость в течение последних 15-20 остается в пределах 45-50% [4], в основном за счет больных ранних стадий.

Поэтому продолжается поиск новых механизмов канцерогенеза на клеточном и субклеточном и молекулярном уровне, понимание которых сможет определить новые мишени в терапии рака легкого.

Давно определена роль рецепторов эстрогенов при раке молочной железы и раке эндометрия, а воздействие на них с успехом используется в терапии этих заболеваний [73,74].

Существуют многочисленные данные об участии в патогенезе рака легкого эстрогенов и рецепторов эстрогенов, а именно в возникновении и развитии немелкоклеточного рака легкого. Стимуляция и ингибирование пролиферации в клетках опухоли легкого эстрогенами происходит, если опухоль экспрессирует рецепторы эстрогенов, то же самое наблюдается и при раке молочной железы. Следует заметить, что при раке молочной железы определяются рецепторы подтипа альфа, а при раке легкого – чаще бета [142,151]. Эти рецепторы способны оказывать влияния на течение и, следовательно, прогноз заболевания. Однако прогностическая роль РЭ при немелкоклеточном раке легкого не определена, а данные литературы весьма противоречивы. На наш взгляд это связано с методическими ошибками определения уровня экспрессии рецепторов. В клинической практике для этого рутинно используется иммуногистохимический метод, который не учитывает гетерогенность опухоли, и менее объективен в отношении уровня экспрессии, так как не учитывает свойственную многим

опухолям гетерогенность. Субъективизм полуколичественной визуальной оценки окраски препаратов, недостаточный контроль активности антител, отсутствие единого критерия оценки показателей экспрессии маркера и локальность исследования, на фоне внутриопухолевой молекулярной гетерогенности и приводят к аналитическим ошибкам.

В нашей работе уровень экспрессии рецепторов определялся иммунофлуоресцентным методом, ассоциированным с проточной цитофлуориметрией. Этот метод лишен вышеперечисленных недостатков иммуногистохимического анализа, и позволяет количественно анализировать большое количество клеток [1].

Изучены данные 114 больных, перенесших операции на легких разного радикального объема с R0 резекцией, проживших более 12 мес после хирургического лечения, с прослеженными отдаленными результатами.

Они и составили группу больных, анализируемых на предмет прогностического значения уровня экспрессии: 94 (82,5%) мужчин и 20 (17,5%) женщин.

Распределяя 114 больных на группы, использовали медиану, которая в нашем исследовании для всей когорты пациентов составила 20% по  $\alpha$  РЭ. Тем самым, пациенты, в опухолевых клетках которых уровень экспрессии составил от 0 до 20%, были отнесены в группу с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ, а больные с уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ 21% и более – в группу с высоким уровнем. Аналогично, распределили больных по уровню экспрессии  $\beta$  РЭ, где медиана составила 42%. Первую группу составили пациенты с экспрессией от 0 до 42% (группа с низким уровнем экспрессии), а вторую - больные с уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ 43% и более (группа с высоким уровнем экспрессии).

В зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ пациенты разделились на 2 группы: 56 (49 мужчин и 7 женщин) больных с низким уровнем экспрессии и 58 (45 мужчин и 13 женщин) — с высоким.

По уровню экспрессии  $\beta$  РЭ так же на пациентов: с низким уровнем экспрессии - 57 (44 мужчин и 13 женщин) человек, высоким — у 57 (50 мужчины и 7 женщин) человек.

Первая стадия болезни была у 33 (28,9%); II стадия — у 48 (42,2%), III стадия — у 33 (28,9%) пациентов.

В зависимости от распространенности мы выделили 51 (44,7%) пациента с локальным опухолевым процессом, и 63 (55,3%) с местно-распространенным раком легкого. По уровню экспрессии как  $\alpha$  РЭ, так и  $\beta$  РЭ, пациенты с локальным и местно-распространенным процессом распределились на равные группы, а экспрессия не зависит от распространенности процесса. Группы низкого и высокого уровня экспрессии РЭ, сформированные и при локальном и при местно-распространенном раке равнозначны и сравнимы между собой.

Анализ уровня экспрессии как  $\alpha$  РЭ, так и  $\beta$  РЭ показал отсутствие корреляции с полом, возрастом, статусом курения, степенью дифференцировки, гистологической формой и распространенностью опухоли.

По нашим данным  $\alpha$  РЭ не является самостоятельным прогностическим маркером в зависимости от пола, стадии, морфологической верификации опухоли, распространенности процесса. Однако, при анализе выживаемости в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ у пациентов с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ получена достоверная разница. У больных с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ и низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ показатели 3-летней выживаемости достоверно в 1,5 раза выше, чем в группе с низким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ и низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ; а 5-летние показатели различаются уже в 1,6 (для безрецидивной выживаемости) и 1,7 раза (для общей выживаемости).

По данным литературы  $\alpha$  РЭ может выступать как самостоятельный прогностический фактор, вне зависимости от экспрессии  $\beta$  РЭ. Следует отметить, что в работах посвященных данному вопросу, противопоставляются пациенты с наличием и отсутствием  $\alpha$  РЭ в опухолевой ткани легкого, где наличие рецепторов является положительным прогностическим маркером. Для

определения экспрессии в исследованиях использован иммуногистохимический метод [24,28,93].

По результатам нашего исследования  $\beta$  РЭ может являться прогностическим фактором в следующих группах:

- у пациентов с местно-распространенным процессом;
- у пациентов с аденокарциномой легкого;
- у мужчин с плоскоклеточным раком легкого;
- у мужчин с местно-распространенным плоскоклеточным раком легкого;
- у пациентов с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ

Во всех перечисленных группах (за исключением пациентов с аденокарциномой) показатели 3-летней общей и безрецидивной выживаемости достоверно различаются в 1,5-1,75 раза в пользу больных с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ. У пациентов с аденокарциномой показатели 3-х летней общей и безрецидивной выживаемости достоверно не различались.

При 5-летнем сроке наблюдения как общая, так и безрецидивная выживаемость выше у больных с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ в 2,0-2,5 раза, а у больных с аденокарциномой легкого в 3 раза в сравнении с когортой больных с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ.

В исследованиях о влиянии на прогноз и течение рака легкого в зависимости от экспрессии  $\beta$  РЭ представлено множество мнений, часто противоречащих друг другу, посвященных анализу с учетом пола, внутриклеточной локализации рецепторов, а также сравнению групп больных, в опухолевой ткани которых экспрессированы  $\beta$  РЭ, с тем, у кого эти рецепторы не определяются. Определение экспрессии  $\beta$  РЭ во всех работах проводится иммуногистохимическим методом [15, 44, 62, 107, 141, 146].

Принимая во внимание прогностическую роль  $\beta$  РЭ, его высокий уровень может быть использован как потенциальная мишень для проведения антиэстрогеновой терапии в адъювантном режиме.

## ВЫВОДЫ

1. РЭ ( $\alpha$  и  $\beta$ ) являются одной из биологических характеристик немелкоклеточного рака легкого. Частота экспрессии  $\beta$  РЭ составляет 99,0%, а  $\alpha$  РЭ 73,7%, их коэкспрессия 73,7% соответственно.

Уровень экспрессии  $\alpha$  РЭ в опухолевой ткани варьирует от 0% до 58%, а  $\beta$  РЭ от 0% до 79%. Уровень экспрессии  $\alpha$  и  $\beta$  РЭ самостоятельно не коррелирует с полом, возрастом, статусом курения, степенью дифференцировки, морфологической формой и распространенностью опухоли.

2.  $\beta$  РЭ может быть использован в качестве прогностического маркера у радикально оперированных мужчин с местно-распространенным плоскоклеточным раком легкого. Низкий уровень экспрессии характеризует лучшую, высокий - худшую выживаемость: 3-летняя выживаемость больных составила 80,0% и 53,0%, а 5-летняя — 65,0% и 31,0% соответственно ( $p=0,04$ ). Высокий уровень экспрессии  $\beta$  РЭ у мужчин с плоскоклеточным местно-распространенным раком легкого может рассматриваться как потенциальная мишень для антиэстрогеновой терапии.

3.  $\beta$  РЭ также может быть использован в качестве прогностического маркера у радикально оперированных больных с аденокарциномой легкого. Низкий уровень его экспрессии (по сравнению с высоким) характеризует лучшую 5 –летнюю выживаемость 43,0% и 15,0% соответственно ( $p=0,009$ ); и в последнем случае может рассматриваться как потенциальная мишень для антиэстрогеновой терапии.

4. Уровень экспрессии  $\alpha$  РЭ у больных самостоятельно без учета  $\beta$  РЭ не влияет на прогноз течения болезни у радикально оперированных, так как достоверных различий выживаемости больных ни в одной из групп сравнения не получено.

5. В рамках коэкспрессии у пациентов с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ в сочетании с высоким уровнем экспрессии  $\alpha$  РЭ, возможно прогнозировать лучшую выживаемость (показатели 3-летней составили 96,3%, а 5-летней - 84,3%) по сравнению с больными, у которых оба рецептора показали низкий

уровень экспрессии (77,0% и 50,6% соответственно,  $p=0,03$ ); и по сравнению с пациентами, у которых оба рецептора показали высокий уровень экспрессии (56,0% и 43,3% соответственно,  $p=0,003$ ).

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
- КТ — компьютерная томография
- М-РНК — матричная рибонуклеиновая кислота
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого
- ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
- РЛ — рак легкого
- РНК — рибонуклеиновая кислота
- УЗИ — ультразвуковое исследование
- РЭ — рецепторы эстрогенов
- $\alpha$  РЭ — альфа рецепторы эстрогенов
- $\beta$  РЭ — бета рецепторы эстрогенов

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Богуш, Т.А. Пат. 2429481 РФ, С1 G01N 33/53 Способ иммунофлуоресцентного анализа эстрогеновых рецепторов  $\beta$  в солидных опухолях человека / Т.А. Богуш, А.С. Шатурова, Е.А. Дудко и др. (Россия). – № 2010131313/15; Заявлено 27.07.2010; Оpubл. 20.09.2011, Бюл. № 26. – 9 с.
2. Богуш, Т.А. Эстрогеновые рецепторы, антиэстрогены и немелкоклеточный рак лёгкого (обзор) / Т.А. Богуш, Е.А. Дудко, А.А. Беме и др. // Биохимия. – 2010. – Т. 75. – № 12. – С. 1633-1641.
3. Давыдов, М.И. Возраст и возможности хирургического лечения при немелкоклеточном раке легкого / М.И. Давыдов, С.М. Волков, Б.Е. Полоцкий // Клиническая геронтология. – 2005. – Т. 11, № 6. – С. 4-5.
4. Давыдов, М.И. Стандартизированные показатели онкоэпидемиологической ситуации 2015 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Евразийский онкологический журнал. – 2017. – Т. 5, № 2. – 298-317 с.
5. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. / под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. – М.: Издательская группа РОНЦ, 2014.
6. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2014 году / под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель // Евразийский онкологический журнал. – 2016. – Т. 4, № 4. – 930 с.
7. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2018. – 250 с.
8. Колесников, И.С. Оперативные вмешательства при раке легкого / И.С. Колесников, Б.В. Щерба, Н.И. Межевкин. – Л.: Медицина, 1995. – 223 с.
9. Колесников, И.С. Особенности резекции левого легкого по поводу рака в далеко зашедшей стадии заболевания / И.С. Колесников, М.И. Лыткин, С.А. Шалаев // Вопросы онкологии. – 1984. – Т. 30, № 9. – С. 43-46.

10. Колесников, И.С. Резекция легких / И.С. Колесников. – 1960. – Л.: Медицина. – С. 315.
11. Колесников, И.С. Удаление клетчатки средостения и лимфатических узлов при операциях по поводу рака легкого / И.С. Колесников, Б.В. Щерба // Вопросы онкологии. – 1969. – Т. 15, № 10. – С. 30-38.
12. Полоцкий, Б.Е. Уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов в ткани немелкоклеточного рака и метастазов в лёгком / Б.Е. Полоцкий, Б.Б. Ахмедов, Е.А. Богуш и др. // Российский биотерапевтический журнал. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 34-36.
13. Родионова, М.В. Эстрогеновые рецепторы бета как маркеры эффективности гормональной терапии рака молочной железы / М.В. Родионова, И.К. Воротников, В.В. Родионов, Н.В. Чхиквадзе, Е.А. Дудко, Д.А. Рябчиков, Е.В. Ошкина, Т.А. Богуш // Российский биотерапевтический журнал. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 39-46.
14. Шатурова, А.С. Экспрессия эстрогеновых рецепторов  $\beta$  и  $\beta_1$  в ткани немелкоклеточного рака лёгкого человека / А.С. Шатурова, Т.А. Богуш, Е.А. Дудко и др. // Антибиотики и химиотерапия. – 2012. – Т. 57, № 5-6. – С. 11-17.
15. Шатурова, А.С. Экспрессия эстрогеновых рецепторов в ткани немелкоклеточного рака легкого: корреляции с клинико-морфологическими характеристиками: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Шатурова Александра Сергеевна. – М., 2015. – 147 с.
16. Ali, G. Different estrogen receptor beta expression in distinct histologic subtypes of lung adenocarcinoma / G. Ali, V. Donati, B. Loggini et al. // Hum. Pathol. – 2008. – Vol. 39, N 10. – P. 1465-1473.
17. Al-Khyatt, W. Selective oestrogen receptor antagonists inhibit oesophageal cancer cell proliferation in vitro / W. Al-Khyatt, C. Tufarelli, R. Khan, S.Y. Iftikhar // BMC Cancer. – 2018. – Vol. 18(1). – P. 121. doi: 10.1186/s12885-018-4030-5.
18. Atmaca, A. The validation of estrogen receptor 1 mRNA expression as a predictor of outcome in patients with metastatic non-small cell lung cancer / A. Atmaca,

S.E. Al-Batran, R.M. Wirtz et al. // *Int. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 134, N 10. – P. 2314-2321.

19. Ayeni, O. Hormone replacement therapy and outcomes for women with non-small-cell lung cancer: Can an association be confirmed? / O. Ayeni, A. Robinson // *Curr. Oncol.* – 2009. – Vol. 16, N 3. – P. 21-25.

20. Azizan, N. Role of co-expression of estrogen receptor beta and Ki67 in prostate adenocarcinoma / N. Azizan, F. Hayati, N.S. Tizen et al. // *Investig Clin Urol.* – 2018. – Vol. 59 (4). – P. 232-237. doi: 10.4111/icu.2018.59.4.232.

21. Bai, Y. Oestrogen receptor  $\beta$ 5 and epidermal growth factor receptor synergistically promote lung cancer progression / Y. Bai, W. Shen, L. Zhang et al. // *Autoimmunity.* – 2018. – Vol. 51(4). – P. 157-165. doi: 10.1080/08916934.2018.1486825.

22. Barkhem, T. Differential response of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta to partial estrogen agonists/antagonists / T. Barkhem, B. Carlsson, Y. Nilsson, et al. // *Mol. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 1, N 54. – P. 105-112.

23. Beattie, C.W. Steroid receptors in human lung cancer / C.W. Beattie, N.W. Hansen, P.A. Thomas // *Cancer Res.* – 1985. – Vol. 45. – P. 4206-4214.

24. Berardi, R. Hormonal receptors in lung adenocarcinoma: expression and difference in outcome by sex / R. Berardi, F. Morgese, A. Santinelli et al. // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7(50). – P. 82648-82657. doi: 10.18632/oncotarget.12244.

25. Blackburn, S.A. Fulvestrant for the treatment of advanced breast cancer / S.A. Blackburn, R.M. Parks, K.L. Cheung // *Expert Rev Anticancer Ther.* – 2018. – Vol. 18(7). – P. 619-628. doi: 10.1080/14737140.2018.1473038.

26. Bonkhoff, H. Estrogen receptor signaling in prostate cancer: Implications for carcinogenesis and tumor progression / H. Bonkhoff // *Prostate.* – 2018. – Vol. 78(1). – P. 2-10. doi: 10.1002/pros.23446.

27. Brückl, W.M. Estrogen Receptors and their Impact for Prognosis and Therapy of Lung Cancer - New Insights to an Underestimated Mechanism 2015 / W.M. Brückl, S.E. Al-Batran, J.H. Ficker et al. // *Pneumologie.* – 2015. – Vol. 69, N 6. – P. 350-360.

28. Brueckl, W.M. Prognostic and predictive value of estrogen receptor 1 expression in completely resected non-small cell lung cancer / W.M. Brueckl, S.E. Al-Batran, J.H. Ficker et al. // *Int. J. Cancer.* – 2013. – Vol. 133, N 8. – P. 1825-1831.
29. Budwit-Novotny, D. Immunohistochemical analyses of estrogen receptor in endometrial adenocarcinoma using a monoclonal antibody / D. Budwit-Novotny, K. McCarty, E. Cox et al. // *Cancer Res.* – 1986. – Vol. 46, N 10. – P. 5419-5425.
30. Burstein, S.R. Estrogen receptor beta modulates permeability transition in brain mitochondria / S.R. Burstein, H.J. Kim, J.A. Fels et al. // *Biochim Biophys Acta.* – 2018. – Vol. 1859(6). – P. 423-433. doi: 10.1016/j.bbabbio.2018.03.006.
31. Canver, C.C. Sex hormone receptors in non-small-cell lung cancer in human beings / C.C. Canver, V.A. Memoli, P.L. Vanderveer et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1994. – Vol. 108, N 1. – P. 153-157.
32. Carey, M.A. The impact of sex and sex hormones on lung physiology and disease: Lessons from animal studies / M.A. Carey, J.W. Card, J.W. Voltz et al. // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2007. – Vol. 293, N 2. – P. L272-L278.
33. Chakraborty, S. Lung cancer in women: role of estrogens / S. Chakraborty, A.K. Ganti, A. Marr, S.K. Batra // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2010. – Vol. 4, N 4. – P. 509-518.
34. Chen, K.Y. Hormone replacement therapy and lung cancer risk in Chinese / K.Y. Chen, C.F. Hsiao, G.C. Chang et al. // *Cancer.* – 2007. – Vol. 110, N 8. – P. 1768-1775.
35. Chen, X.Q. Clinicopathological significance of oestrogen receptor expression in non-small cell lung cancer / X.Q. Chen, L.X. Zheng, Z.Y. Li, T.Y. Lin // *J. Int. Med. Res.* – 2017. – Vol. 45(1). – P. 51-58. doi: 10.1177/0300060516666229.
36. Chen, Y. Phase II study of tamoxifen, ifosfamide, epirubicin and cisplatin combination chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer failing previous chemotherapy / Y. Chen, R.P. Perng, K.Y. Yang et al. // *Lung Cancer.* – 2000. – Vol. 29, N 2. – P. 139-146.
37. Chen, Y.M. A phase II trial of tamoxifen, ifosfamide, epirubicin, and cisplatin combination chemotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer / Y.M.

Chen, R.P. Perng, K.Y. Yang et al. // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 23, N 1. – P. 13-17.

38. Cheng, T.D. Smoking, Sex, and Non-Small Cell Lung Cancer: Steroid Hormone Receptors in Tumor Tissue (S0424) / T.D. Cheng, A.K. Darke, M.W. Redman et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2018. – Vol. 110(7). – P. 734-742. doi: 10.1093/jnci/djx260.

39. Chlebowski, R.T. Estrogen Plus Progestin and Lung Cancer: Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Trial / R.T. Chlebowski, H. Wakelee, M. Pettinger et al. // *Clin. Lung Cancer.* – 2016. – Vol. 17(1). – P. 10-7.e1. doi: 10.1016/j.clcc.2015.09.004

40. Chlebowski, R.T. Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the Women's Health Initiative randomized trial / R.T. Chlebowski, G.L. Anderson, J.E. Manson et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2010. – Vol. 102, N 18. – P. 1413-1421.

41. Chu, S.C. Antiestrogen use in breast cancer patients reduces the risk of subsequent lung cancer: A population-based study / S.C. Chu, C.J. Hsieh, T.F. Wang et al. // *Cancer Epidemiol.* – 2017. – Vol. 48. – P. 22-28. doi: 10.1016/j.canep.2017.02.010.

42. Deng, F. Correlation between epidermal growth factor receptor mutations and the expression of estrogen receptor- $\beta$  in advanced non-small cell lung cancer / F. Deng, M. Li, W.L. Shan et al. // *Oncol. Lett.* – 2017. – Vol. 13(4). – P. 2359-2365. doi: 10.3892/ol.2017.5711.

43. Di Nunno, L. Estrogen and progesterone receptors in non-small cell lung cancer in 248 consecutive patients who underwent surgical resection / L. Di Nunno, L.G. Larsson, J.J. Rinehart et al. // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2000. – Vol. 124, N 10. – P. 1467-1470.

44. Ding, X. Cytoplasmic expression of estrogen receptor  $\beta$  may predict poor outcome of EGFR-TKI therapy in metastatic lung adenocarcinoma / X. Ding, L. Li, C. Tang et al. // *Oncol. Lett.* – 2018. – Vol. 16(2). – P. 2382-2390. doi: 10.3892/ol.2018.8936. Epub 2018 Jun 8.

45. Ding, X. Recent Advances in Association of Estrogen and Non-small Cell Lung Cancer / X. Ding, C. Tang, Z. Wang et al. // *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* – 2017. – 20(7). – P. 499-504. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2017.07.09.
46. Donington, J.S. Sex and gender differences in non-small cell lung cancer / J.S. Donington, Y.L. Colson // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2011. – Vol. 23. – P. 137-145.
47. Dou, M. Reproductive Hormones and Their Receptors May Affect Lung Cancer / M. Dou, K. Zhu, Z. Fan et al. // *Cell Physiol. Biochem.* – 2017. – Vol. 44(4). – P. 1425-1434. doi: 10.1159/000485538.
48. Etori, S. Tamoxifen-induced Lung Injury / S. Etori, R. Nakano, H. Kamada et al. // *Intern Med.* – 2017. – Vol. 56(21). – P. 2903-2906. doi: 10.2169/internalmedicine.8649-16.
49. Evanson, K.W. The G protein-coupled estrogen receptor agonist, G-1, attenuates BK channel activation in cerebral arterial smooth muscle cells. // K.W. Evanson, J.A. Goldsmith, P. Ghosh et al. // *Pharmacol. Res. Perspect.* – 2018. – Vol. 6(4). – P. e00409. doi: 10.1002/prp2.409.
50. Fan, S. Estrogen promotes tumor metastasis via estrogen receptor beta-mediated regulation of matrix-metalloproteinase-2 in non-small cell lung cancer / S. Fan, Y. Liao, C. Liu et al. // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8(34). – P. 56443-56459. doi: 10.18632/oncotarget.16992.
51. Ferlay, J. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 / J. Ferlay, I. Soerjomataram, M. Ervik et al. // *Int. J. Cancer.* – 2015. – Vol. 136, N 5. – E359-386.
52. Ferlay, J. International Agency for Research on Cancer / J. Ferlay, I. Soerjomataram, M. Ervik et al., 2014.
53. Franks, L.N. Selective Estrogen Receptor Modulators: Cannabinoid Receptor Inverse Agonists with Differential CB1 and CB2 Selectivity. / L.N. Franks, B.M. Ford, P.L. Prather // *Front Pharmacol.* – 2016. – Vol. 22, N 7. – P. 503. doi: 10.3389/fphar.2016.00503.

54. Fu, S. Estrogen receptor  $\beta$ 1 activation accelerates resistance to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer / S. Fu, C. Liu, Q. Huang et al. // *Oncol. Rep.* – 2018. – Vol. 39(3). – P. 1313-1321. doi: 10.3892/or.2018.6186.

55. Gangkak, G. Immunohistochemical analysis of estrogen receptors in prostate and clinical correlation in men with benign prostatic hyperplasia / G. Gangkak, R. Bhattar, A. Mittal et al. // *Investig Clin Urol.* – 2017. – Vol. 58(2). – P. 117-126. doi: 10.4111/icu.2017.58.2.117.

56. Garon, E.B. Antiestrogen fulvestrant enhances the antiproliferative effects of epidermal growth factor receptor inhibitors in human non-small-cell lung cancer / E.B. Garon, R.J. Pietras, R.S. Finn et al. // *J. Thorac. Oncol.* – 2013. – Vol. 8, N 3. – P. 270-278.

57. Geschickter, C.F. Tumors of the breast related to the oestrin hormone // C.F. Geschickter, D. Lewis, C.G. Hortman // *Am J Cancer.* – 1934. – Vol. 21. – P.828-59.

58. Goldhirsch, A. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009 / A. Goldhirsch, J.N. Ingle, R.D. Gelber et al. // *Ann. Oncol.* – 2009. – Vol. 20, N 8. – P. 1319-1329.

59. Gomez-Fernandez, C. Immunohistochemical expression of estrogen receptor in adenocarcinomas of the lung: the antibody factor / C. Gomez-Fernandez, A. Mejias, G. Walker et al. // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* – 2010. – Vol. 18, N 2. – P. 137-141.

60. Grober, O.M. Global analysis of estrogen receptor beta binding to breast cancer cell genome reveals an extensive interplay with estrogen receptor alpha for target gene regulation / O.M. Grober, M. Mutarelli, G. Giurato et al. // *BMC Genomics.* – 2011. – Vol. 14. – P. 12-36.

61. He, Q. Correlation between epidermal growth factor receptor mutations and nuclear expression of female hormone receptors in non-small cell lung cancer: a

meta-analysis / Q. He, M. Zhang, J. Zhang et al. // *J. Thorac. Dis.* – 2015. – Vol. 7, N 9. – P. 1588-1594.

62. He, Y.F. Clinical features and prognosis-associated factors of non-small cell lung cancer exhibiting symptoms of bone metastasis at the time of diagnosis / Y.F. He, H.Q. Luo, W. Wang et al. // *Oncology Letters.* – 2015. – Vol. 9, Issue 6. – P. 2706-2712. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3081>.

63. Ho, T.H. A Study of Combination Bicalutamide and Raloxifene for Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer / T.H. Ho, R. Nunez-Nateras, Y.X. Hou et al. // *Clin. Genitourin. Cancer.* – 2017. – Vol. 15(2). – P. 196-202.e1. doi: 10.1016/j.clgc.2016.08.026.

64. Howlader, N. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011 / eds. N. Howlader, A.M. Noone, M. Krapcho et al. // National Cancer Institute. – Bethesda, 2013.

65. Hsu, L.H. Estrogen adversely affects the prognosis of patients with lung adenocarcinoma / L.H. Hsu, K.J. Liu, M.F. Tsai et al. // *Cancer Sci.* – 2015. – Vol. 106, N 1. – P. 51-59.

66. Hsu, L.H. Sex-associated differences in non-small cell lung cancer in the new era: is gender an independent prognostic factor / L.H. Hsu, N.M. Chu, C.C. Liu, et al. // *Lung Cancer.* – 2009. – Vol. 66, N 2. – P. 262-267.

67. Huang, B. Hormone replacement therapy and survival in lung cancer in postmenopausal women in a rural population / B. Huang, H. Carloss, S.W. Wyatt et al. // *Cancer.* – 2009. – Vol. 115, N 18. – P. 4167-4175.

68. Huang, Q. 17 $\beta$ -estradiol upregulates IL6 expression through the ER $\beta$  pathway to promote lung adenocarcinoma progression / Q. Huang, Z. Zhang, Y. Liao et al. // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2018. – Vol. 37(1). – P. 133. doi: 10.1186/s13046-018-0804-5.

69. Ishibashi, H. Progesterone receptor in non-small cell lung cancer: a potent prognostic factor and possible target for endocrine therapy / H. Ishibashi, T. Suzuki, S. Suzuki et al. // *Cancer Res.* – 2005. – Vol. 65, N 14. – P. 6450-6458.

70. Ivanova, M. Ligand-dependent differences in estrogen receptor beta-interacting proteins identified in lung adenocarcinoma cells corresponds to estrogenic responses / M. Ivanova, S. Abner, W. Pierce et al. // *Proteome Sci.* – 2011. – Vol. 9, N 1. – P. 60.
71. Jala, V.R. Enhanced expression of G-protein coupled estrogen receptor (GPER/GPR30) in lung cancer / V.R. Jala, B.N. Radde, B. Haribabu et al. // *BMC Cancer.* – 2012. – Vol. 28. – P. 612-624.
72. Jemal, A. Cancer statistics, 2005 / A. Jemal, T. Murray, E. Ward et al. // *CA Cancer J. Clin.* – 2005. – Vol. 55, N 1. – P. 10-30.
73. Jensen, E.V. Fate of steroidal estrogens in target tissues Pincus / E.V. Jensen, H.I. Jacobson // *G. Biological Activities Steroids in Relation to Cancer.* – 1960. – P. 161-174.
74. Jensen, E.V. Mechanism of estrogen action in relation to carcinogenesis / E.V. Jensen // *Proc. Cancer Conf.* – 1965. – Vol. 6. – P. 143-165.
75. Kadota, K. 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 / K. Kadota, T. Eguchi, J. Villena-Vargas et al. // *Oncotarget.* – 2015. – Vol. 6, N 29. – P. 27505-27518.
76. Kang, J. Heterogeneous responses and resistant mechanisms to crizotinib in ALK-positive advanced non-small cell lung cancer / J. Kang, H.J. Chen, X.C. Zhang, et al. // *Thorac. Cancer.* – 2018, Jul 6. doi: 10.1111/1759-7714.12791
77. Kansra, S. Differential effects of estrogen receptor antagonists on pituitary lactotroph proliferation and prolactin release / S. Kansra, S. Yamagata, L. Sneade et al. // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2005. – Vol. 239, N 1. – P. 27-36.
78. Karlsson, C. Oestrogen receptor  $\beta$  in NSCLC - prevalence, proliferative influence, prognostic impact and smoking / C. Karlsson, G. Helenius, O. Fernandes et al. // *APMIS.* – 2012. – Vol. 120, N 6. – P. 451-458.
79. Kastrati, I. A Novel Strategy to Co-target Estrogen Receptor and Nuclear Factor  $\kappa$ B Pathways with Hybrid Drugs for Breast Cancer Therapy / I. Kastrati, M.I.

Siklos, S.D. Brovkovich et al. // *Horm Cancer*. – 2017. – Vol. 8(3). – P. 135-142. doi: 10.1007/s12672-017-0294-5.

80. Kawai, H. Estrogen receptors as the novel therapeutic biomarker in non-small cell lung cancer // *World J. Clin. Oncol.* 2014;5:1020–1027. doi: 10.5306/wjco.v5.i5.1020.

81. Kazmi, N. The role of estrogen, progesterone and aromatase in human non-small-cell lung cancer / N. Kazmi, D.C. Marquez-Garban, L. Aivazyan et al. // *Lung Cancer Manag.* – 2012. – Vol. 1, N 4. – P. 259-272.

82. Khamis, A.A. Hesperidin, piperine and bee venom synergistically potentiate the anticancer effect of tamoxifen against breast cancer cells / A.A. Khamis, E.M. Ali, M.A. El-Moneim et al. // *Biomed Pharmacother.* – 2018. – Vol. 105. – P. 1335-1343. doi: 10.1016/j.biopha.2018.06.105.

83. Kim, S. Clinicopathological Profiling of LC3B, an Autophagy Marker, and ESRR $\alpha$  (Estrogen-related Receptor-alpha) in Muscle-invasive Bladder Cancer / S. Kim, A.J. Lee, M.K. Yeo et al. // *Anticancer Res.* – 2018. – Vol. 38(4). – P.2429-2437.

84. Kuhle, C.L. Menopausal hormone therapy in cancer survivors: A narrative review of the literature // C.L. Kuhle, E. Kapoor, R. Sood et al. / *Maturitas*. – 2016. – Vol. 92. – P. 86-96. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.07.018.

85. Kumari, K. Transcriptome analysis of genes associated with breast cancer cell motility in response to Artemisinin treatment / K. Kumari, S. Keshari, D Sengupta et al. // *BMC Cancer*. – 2017. – Vol. 17(1). – P. 858.

86. Kuo, L.C. Estrogen and cigarette sidestream smoke particulate matter exhibit ER $\alpha$ -dependent tumor-promoting effects in lung adenocarcinoma cells / L.C. Kuo, L.C. Cheng, C.H. Lee et al. // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2017. – Vol. 313(3). – P.L477-L490. doi: 10.1152/ajplung.00322.2016.

87. Kurt, A.H. Oxidative/antioxidative enzyme-mediated antiproliferative and proapoptotic effects of the GPER1 agonist G-1 on lung cancer cells / A.H. Kurt, A. Çelik, B.M. Kelleci // *Oncol. Lett.* – 2015. – Vol. 10, N 5. – P. 3177-3182.

88. Kuznetsov, Y.V. New estrogen receptor antagonists. 3,20-Dihydroxy-19-norpregna-1,3,5(10)-trienes: Synthesis, molecular modeling, and biological evaluation /

Y.V. Kuznetsov, I.S. Levina, A.M. Scherbakov et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018 . – Vol. 143. – P. 670-682. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.11.042.

89. Kwon, H.J. Interleukin-13 receptor alpha 2 expression in tumor cells is associated with reduced disease-free survival in patients with luminal subtype invasive breast cancer / H.J. Kwon, J.E. Choi, Y.K. Bae // *Tumour Biol.* – 2018. – Vol. 40(6):1010428318783657. doi: 10.1177/1010428318783657.

90. Laouali, N. Estradiol Level, Estrogen Receptors, and Mortality in Elderly Men: The Three-City Cohort Study / N. Laouali, S. Brailly-Tabard, C. Helmer et al. // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2018, Jun 23. doi: 10.1111/cen.13797

91. Lau, S.K. Immunohistochemical expression of estrogen receptor in pulmonary adenocarcinoma / S.K. Lau, P.G. Chu, L.M. Weiss // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* – 2006. – Vol. 14, N 1. – P. 83-87.

92. Leclercq, G. Natural Anti-Estrogen Receptor Alpha Antibodies Able to Induce Estrogenic Responses in Breast Cancer Cells: Hypotheses Concerning Their Mechanisms of Action and Emergence / G, Leclercq // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19(2). – P. 411.

93. Li, W. Prognostic value of estrogen receptors mRNA expression in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis // W. Li, L.A. Tse, F. Wang // *Steroids* 2015;104:129-36.0.1016/j.steroids.2015.09.005

94. Li-Han, Hsu. Estrogen, Estrogen Receptor and Lung Cancer / Li-Han Hsu, Nei-Min Chu, Shu-Huei Kao // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18(8). – P. 1713. doi: 10.3390/ijms18081713

95. Liu, C. G protein-coupled estrogen receptor (GPER) mediates NSCLC progression induced by 17 $\beta$ -estradiol (E2) and selective agonist G1 / C Liu, Y. Liao, S. Fan et al. // *Med. Oncol.* – 2015. – Vol. 32(4). – P. 104. doi: 10.1007/s12032-015-0558-2.

96. Liu, C. G-Protein-Coupled Estrogen Receptor Antagonist G15 Decreases Estrogen-Induced Development of Non-Small Cell Lung Cancer / C. Liu, Y. Liao, S. Fan et al. // *Oncol Res.* – 2017, Aug 25. doi: 10.3727/096504017X15035795904677. [Epub ahead of print]

97. Liu, C.M. Potential therapeutic benefit of combining gefitinib and tamoxifen for treating advanced lung adenocarcinoma / C.M. Liu, K.L. Chiu, T.S. Chen et al. // *BioMed Res. Int.* – 2015. – Vol. 2015, Art. ID 642041. – 11p.

98. Lund-Iversen, M. Expression of Estrogen Receptor- $\alpha$  and Survival in Advanced-stage Non-small Cell Lung Cancer / M. Lund-Iversen, H. Scott, E.H. Strøm et al. // *Anticancer Res.* – 2018. – Vol. 38(4). – P. 2261-2269.

99. Ma, L. Prognostic value of the expression of estrogen receptor  $\beta$  in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis / L. Ma, P. Zhan, Y. Liu et al. // *Transl. Lung Cancer Res.* – 2016. – Vol. 5(2). – P. 202-207. doi: 10.21037/tlcr.2016.04.04

100. Mah, V. Expression levels of estrogen receptor beta in conjunction with aromatase predict survival in non-small cell lung cancer / V. Mah, D. Marquez, M. Alavi et al. // *Lung Cancer.* – 2011. – Vol. 74. – P. 318-325.

101. Manson, J.E. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials / J.E. Manson, A.K. Aragaki, J.E. Rossouw et al. // *JAMA.* – 2017. – Vol. 318(10). – P. 927-938. doi: 10.1001/jama.2017.11217.

102. Marius, Lund-Iversen. Expression of Estrogen Receptor- $\alpha$  and Survival in Advanced-stage Non-small Cell Lung Cancer / M. Lund-Iversen, H. Scott, E.H. Strøm et al. // *Anticancer Res.* – 2018. – Vol. 38(4). – P. 2261-2269.

103. Marjoribanks, J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women / J. Marjoribanks, C. Farquhar, H. Roberts et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Vol. 1. – P. CD004143. doi: 10.1002/14651858.CD004143.pub5.

104. Mauro, L.V. Estrogen receptor  $\beta$  and epidermal growth factor receptor as early-stage prognostic biomarkers of non-small cell lung cancer / L.V. Mauro, M. Dalurzo, M.J. Carlini et al. // *Oncol. Rep.* – 2010. – Vol. 24, N 5. – P. 1331-1338.

105. Mehrad, M. Sex steroid receptor expression in idiopathic pulmonary fibrosis / M. Mehrad, H.E. Trejo Bittar, S.A. Yousem // *Hum Pathol.* – 2017. – Vol. 66. – P. 200-205. doi: 10.1016/j.humpath.2017.02.012.

106. Meinhold, C.L. Reproductive and hormonal factors and the risk of non-small cell lung cancer / C.L. Meinhold, A. de Gonzalez Berrington, E.D. Bowman et al. // *Int. J. Cancer.* – 2011. – Vol. 128. – P. 1404-1413.

107. Monica, V. Role of hormone receptor expression in patients with advanced-stage lung cancer treated with chemotherapy / V. Monica, M. Longo, B. Felice et al. // *Clin. Lung Cancer.* – 2012. – Vol. 13, N 6. – P. 416-423.

108. Navaratnam, S. Differential role of estrogen receptor beta in early versus metastatic non-small cell lung cancer / S. Navaratnam, G. Skliris, G. Qing et al. // *Horm. Cancer.* – 2012. – Vol. 3, N 3. – P. 93-100.

109. Nikolos, F. ER $\beta$  Sensitizes NSCLC to Chemotherapy by Regulating DNA Damage Response / F. Nikolos, C. Thomas, I. Bado et al. // *Mol. Cancer Res.* – 2018 . – Vol. 16(2). – P. 233-242. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0201

110. Nose, N. Association between estrogen receptor-beta expression and epidermal growth factor receptor mutation in the postoperative prognosis of adenocarcinoma of the lung / N. Nose, K. Sugio, T. Oyama et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, N 3. – P. 411-417.

111. Nose, N. Expression of estrogen receptor beta predicts a clinical response and longer progression-free survival after treatment with EGFR-TKI for adenocarcinoma of the lung / N. Nose, H. Uramoto, T. Iwata et al. // *Lung Cancer.* – 2011. – Vol. 71, N 3. – P. 350-355.

112. Omoto, Y. Expression, function, and clinical implications of the estrogen receptor beta in human lung cancers / Y. Omoto, Y. Kobayashi, K. Nishida et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2001. – Vol. 285, N 2. – P. 340-347.

113. Oyenih, O.R. Chemoprevention of LA7-Induced Mammary Tumor Growth by SM6Met, a Well-Characterized Cyclopia Extract / O.R. Oyenih, A. Krygsman, N. Verhoog et al. // *Front Pharmacol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 650. doi: 10.3389/fphar.2018.00650.

114. Parker, R. Assessment of interlaboratory variation in the immunohistochemical determination of estrogen receptor status using a breast cancer

tissue microarray / R. Parker, D. Huntsman, D. Lesack et al. // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2002. – Vol. 117. – P. 723-728.

115. Parker, R. Assessment of interlaboratory variation in the immunohistochemical determination of estrogen receptor status using a breast cancer tissue microarray / R. Parker, D. Huntsman, D. Lesack et al. // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2002. – Vol. 117, N 5. – P. 723-728.

116. Pelekanou, V. Estrogen receptor-alpha isoforms are the main estrogen receptors expressed in non-small cell lung carcinoma / V. Pelekanou, E. Anastasiou, E. Bakogeorgou et al. // *Steroids.* – 2018. – Feb 15. pii: S0039-128X(18)30016-3. doi: 10.1016/j.steroids.2018.01.008.

117. Qihua, H. Correlation between epidermal growth factor receptor mutations and nuclear expression of female hormone receptors in non-small cell lung cancer: a meta-analysis / H. Qihua, Z. Mingzhe, Z. Jianrong et al. // *J. Thorac. Dis.* – 2015. – Vol. 7(9). – P. 1588-1594. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.09.04

118. Radzikowska, E. Estrogen and progesterone receptors in non-small cell lung cancer patients / E. Radzikowska, R. Langfort, D. Giedronowicz // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2002. – Vol. 8, N 2. – P. 69-73.

119. Rapiti, E. Reduced lung cancer mortality risk among breast cancer patients treated with anti-estrogens / E. Rapiti, H.M. Verkooijen, G. Fioretta et al. // *Cancer Res.* – 2009. – Vol. 69. – Suppl. 24. – P. 49321.

120. Raso, M.G. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors identifies a subset of NSCLCs and correlates with EGFR mutation / M.G. Raso, C. Behrens, M.H. Herynk et al. // *Clin Cancer Res.* – 2009. – Vol. 15(17). – P. 5359-5368. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0033.

121. Ren, J. Estrogen upregulates MICA/B expression in human non-small cell lung cancer through the regulation of ADAM17 / J. Ren, Y. Nie, M. Lv et al. // *Cell Mol. Immunol.* – 2015. – Vol. 12 (6). – P. 768-776. doi: 10.1038/cmi.2014.101.

122. Rodriguez-Lara, V. Estrogen receptor beta and CXCR4/CXCL12 expression: differences by sex and hormonal status in lung adenocarcinoma / V.

Rodriguez-Lara, E. Peña-Mirabal, R. Baez-Saldaña et al. // Arch. Med. Res. – 2014. – Vol. 45, N 2. – P. 158-169.

123. Rosell, J. Long-term effects on the incidence of second primary cancers in a randomized trial of two and five years of adjuvant tamoxifen / J. Rosell, B. Nordenskjöld, N.O. Bengtsson et al. // Carstensen J. Acta Oncol. – 2017. – Vol. 56(4). – P. 614-617. doi: 10.1080/0284186X.2016.1273547.

124. Rothenberger, N.J. The Role of the Estrogen Pathway in the Tumor Microenvironment / N.J. Rothenberger, A. Somasundaram, L.P. Stabile // Int. J. Mol. Sci. – 2018. – Vol. 19(2). – P. 611. doi: 10.3390/ijms19020611.

125. Rouquette, I. Characteristics of lung cancer in women: importance of hormonal and growth factors / I. Rouquette, V. Lauwers-Cances, C. Allera et al. // Lung Cancer. – 2012. – Vol. 76, N 3. – P. 280-285. doi: 10.1016/j.lungcan.2011.11.023.

126. Santarpia, L. Hypercalcemia in cancer patients: pathobiology and management / L. Santarpia, C.A. Koch, N.J. Sarlis // Horm. Metab. Res. – 2010. – Vol. 42. – P.153-164.

127. Schabath, M.B. Hormone replacement therapy and lung cancer risk: A case-control analysis / M.B. Schabath, X. Wu, R. Vassilopoulou-Sellin et al. // Clin. Cancer Res. – 2004. – Vol. 10. – P. 113-123.

128. Schwartz, A.G. Reproductive factors, hormone use, estrogen receptor expression and risk of non-small cell lung cancer in women / A.G. Schwartz, A.S. Wenzlaff, G.M. Prysak et al. // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25, N 36. – P. 5785-5792.

129. Sean, Blandin Knight. Progress and prospects of early detection in lung cancer / S.B. Knight, P.A. Crosbie, H. Balata et al. // Open Biol. – 2017. – Vol. 7(9). – P. 170070. doi: 10.1098/rsob.170070.

130. Sethi, S. Expression of estrogen receptor beta 1, but not estrogen receptor beta 2 or alpha is linked to worse prognosis in stage I adenocarcinoma, in women, in a large epidemiological cohort but not in a smaller, single hospital based series / S. Sethi, M. Coti, F. Lonardo // United States and Canadian Academy of Pathology. – 2010. – Abstr. 1843.

131. Sica, G. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in primary pulmonary neuroendocrine tumors / G. Sica, P.L. Wagner, N. Altorki et al. // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2008. – Vol. 132, N 12. – P. 1889-1895.
132. Siegel, R.L. Cancer statistics, 2015 / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // *CA Cancer J. Clin.* – 2015. – Vol. 65, N 1. – P. 5-29.
133. Siegfried, J.M. Estrogen receptor signaling in lung cancer / J.M. Siegfried, P.A. Hershberger, L.P. Stabile // *Semin Oncol.* – 2009. – Vol. 36, N 6. – P. 524-531.
134. Siegfried, J.M. Interaction between the estrogen receptor and fibroblast growth factor receptor pathways in non-small cell lung cancer / J.M. Siegfried, M. Farooqui, N.J. Rothenberger et al. // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8(15). – P. 24063-24076. doi: 10.18632/oncotarget.16030.
135. Siegfried, J.M. Smoking out reproductive hormone actions in lung cancer / J.M. Siegfried // *Mol. Cancer Res.* – 2014. – Vol. 12, N 1. – P. 24-31.
136. Skjefstad, K. Prognostic relevance of estrogen receptor  $\alpha$ ,  $\beta$  and aromatase expression in non-small cell lung cancer / K. Skjefstad, T. Grindstad, M.R. Khanekhenari et al. // *Steroids.* – 2016. – Vol. 113. – P. 5-13. doi: 10.1016/j.steroids.2016.05.008.
137. Słowikowski, B.K. Exploring estrogenic activity in lung cancer / B.K. Słowikowski, M. Lianeri, P.P. Jagodziński // *Mol. Biol. Rep.* – 2017. – Vol. 44(1). – P. 35-50. doi: 10.1007/s11033-016-4086-8.
138. Smith, C.L. Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators / C.L. Smith, B.W. O'Malley // *Endocr. Rev.* – 2004. – Vol. 25, N 1. – P. 45-71.
139. Song, J.Y. Genetic variation in ESR2 and estrogen receptor-beta expression in lung tumors / J.Y. Song, J.M. Siegfried, B. Diergaarde et al. // *Cancer Epidemiol.* – 2013. – Vol. 37(4). – P. 518-522. doi: 10.1016/j.canep.2013.03.020.
140. Soshi, M. Experience of Fulvestrant for Hormone Receptor-Positive HER2-Negative Advanced and Metastatic Breast Cancer / M. Soshi, S. Kawasaki, Y. Kawamura et al. // *Gan To Kagaku Ryoho.* – 2018. – Vol. 45(6). – P. 949-954.

141. Stabile, L.P. Combined analysis of estrogen receptor beta-1 and progesterone receptor expression identifies lung cancer patients with poor outcome / L.P. Stabile, S. Dacic, S.R. Land et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2011. – Vol. 17, N 1. – P. 154-164.
142. Sugiyama, N. ERbeta: recent understanding of estrogen signaling / N. Sugiyama, R.P. Barros, M. Warner et al. // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 21, N 9. – P. 545-552.
143. Surowiak, P. Multivariate analysis of oestrogen receptor alpha, pS2, metallothionein and CD24 expression in invasive breast cancers / P. Surowiak, V. Materna, B. Györfy et al. // *Br. J. Cancer.* – 2006. – Vol. 95, N 3. – P. 339-346.
144. Tang, H. Estrogen upregulates the IGF-1 signaling pathway in lung cancer through estrogen receptor- $\beta$  / H. Tang, Y. Liao, G. Chen et al. // *Med. Oncol.* – 2012. – Vol. 29. – P. 2640-2648.
145. Traynor, A.M. Pilot study of gefitinib and fulvestrant in the treatment of post-menopausal women with advanced non-small cell lung cancer / A.M. Traynor, J.H. Schiller, L.P. Stabile et al. // *Lung Cancer.* – 2009. – Vol. 64, N 1. – P. 51-59.
146. Vajaria, R. Is the membrane estrogen receptor, GPER1, a promiscuous receptor that modulates nuclear estrogen receptor-mediated functions in the brain? / R. Vajaria, N. Vasudevan // *Horm Behav.* – 2018, Jun 29. pii: S0018-506X(18)30092-8. doi: 10.1016/j.yhbeh.2018.06.012.
147. Vianey, Rodriguez-Lara. Influence of estrogen in non-small cell lung cancer and its clinical implications / V. Rodriguez-Lara, J.M. Hernandez-Martinez, O. Arrieta // *J. Thorac Dis.* – 2018. – Vol. 10(1). – P. 482-497.
148. Wang, J. Efficacy and safety of fulvestrant in postmenopausal patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: a systematic literature review and meta-analysis / J. Wang, B. Xu, W. Wang et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2018, Jul 4. doi: 10.1007/s10549-018-4867-y.
149. Wang, S. Tamoxifen inhibits fibroblast proliferation and prevents epidural fibrosis by regulating the AKT pathway in rats / S. Wang, X. Li, L. Yan et al. //

Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2018. – Vol. 497(4). – P. 937-942. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.01.032.

150. Weinberg, O.K. Aromatase inhibitors in human lung cancer therapy / O.K. Weinberg, D.C. Marquez-Garban, M.C. Fishbein et al. // *Cancer Res.* – 2005. – Vol. 65, N 24. – P. 11287-11291.

151. Wickerham, L. Tamoxifen – an update on current data and where it can now be used / L. Wickerham // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2002. – Vol. 75, N 1. – S. 7-12.

152. Wu, C.T. The significance of estrogen receptor beta in 301 surgically treated non-small cell lung cancers / C.T. Wu, Y.L. Chang, J.Y. Shih et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2005. – Vol. 130, N 4. – P. 979-986.

153. Xie, Q. Mitochondrial estrogen receptor  $\beta$  inhibits non-small cell lung cancer cell apoptosis via interaction with Bad / Q. Xie, Z. Huang, Y. Liu et al. // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2015. – Vol. 35, N 1. – P. 98-102.

154. Yang, M.H. Estrogen receptor in female lung carcinoma / M.H. Yang // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* – 1992. – Vol. 15, N 3. – P. 138-140, 189.

155. Yu, N. Roles of ER $\alpha$  and ER $\beta$  in estrogen-induced DDP chemoresistance in non-small cell lung cancer / N. Yu, L. Dou, Y. Li et al. // *Genet. Mol. Res.* – 2016. – Vol. 15(3). doi: 10.4238/gmr.15038995.

156. Yu, W. Estrogen receptor  $\beta$  promotes the vasculogenic mimicry (VM) and cell invasion via altering the lncRNA-MALAT1/miR-145-5p/NEDD9 signals in lung cancer// W. Yu , J. Ding, M. He et al. // *Oncogene.* 2019 Feb;38(8):1225-1238. doi: 10.1038/s41388-018-0463-1. Epub 2018 Sep 24.

157. Yuan, Q. Modification of  $\alpha$ 2,6-sialylation mediates the invasiveness and tumorigenicity of non-small cell lung cancer cells in vitro and in vivo via Notch1/Hes1/MMPs pathway / Q. Yuan, X. Chen, Y. Han et al. // *Int. J. Cancer.* – 2018, Jul 7. doi: 10.1002/ijc.31737.

158. Zhang, G. Estrogen receptor beta functions through nongenomic mechanisms in lung cancer cells / G. Zhang, X. Liu, A.M. Farkas et al. // *Mol. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 23, N 2. – P. 146-156.

159. Zhang, G. Ligand-independent antiapoptotic function of estrogen receptor-beta in lung cancer cells / G. Zhang, N. Yanamala, K.L. Lathrop et al. // *Mol. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 24, N 9. – P. 1737-1747.

160. Zhang, J. Estrogen-related receptor alpha triggers the proliferation and migration of human non-small cell lung cancer via interleukin-6 / J. Zhang, X. Guan, N. Liang et al. // *Cell Biochem. Funct.* – 2018. – Vol. 36(5). – P. 255-262. doi: 10.1002/cbf.3337.

161. Zhao, L. Pharmacological activation of estrogen receptor beta augments innate immunity to suppress cancer metastasis / L. Zhao, S. Huang, S. Mei et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2018. – Vol. 115(16). – P. E3673-E3681. doi: 10.1073/pnas.1803291115.

162. Zheng, L. miR-125a-3p inhibits ER $\alpha$  transactivation and overrides tamoxifen resistance by targeting CDK3 in estrogen receptor-positive breast cancer // L. Zheng, X. Meng, X. Li et al. // *FASEB J.* – 2018. – Vol. 32(2). – P. 588-600. doi: 0.1096/fj.201700461RR.

163. Zwart, W. Oestrogen receptor-co-factor-chromatin specificity in the transcriptional regulation of breast cancer // W. Zwart, V. Theodorou, M. Kok et al. // *EMBO J.* – 2011. – Vol. 30(23). – P. 4764-476. doi: 10.1038/emboj.2011.368.