

© А.В. Каджоян, А.І. Шевченко, 2013

УДК 616.24-006-085.277-036.8

А.В. КАДЖОЯН, А.І. ШЕВЧЕНКО

*Запорізький державний медичний університет, кафедра онкології, Запоріжжя***АНАЛІЗ ВИЖИВАНOSTІ ХВОРИХ НА НЕДРІБНОКЛІТИННИЙ РАК ЛЕГЕНІ ІІІБ-ІV СТАДІЙ ПРИ ХІМІОГОРМОНАЛЬНОМУ ЛІКУВАННІ З ВИКОРИСТАННЯМ ВИСОКИХ ДОЗ ТАМОКСИФЕНУ**

Рак легені на сьогоднішній день залишається провідною причиною онкологічної смертності. Незважаючи на значний прогрес у його терапії, виживаність хворих при місцевопоширеному і метастатичному процесі залишається низькою. Одним з перспективних нових напрямків у його лікуванні є включення антиестрогенів до стандартних схем хімотерапії. У проведеному дослідженні проаналізовано виживаність хворих на недрібноклітинний рак легені ІІІБ-ІV стадій при хіміогормональному лікуванні із застосуванням тамоксифену. Встановлено, що при використанні високодозної тамоксифенотерапії однорічна виживаність і медіана виживаності (48 % і 11,5 міс відповідно) достовірно вищі ($p=0,00022$) за групу контролю (25 % і 7 міс відповідно). Таким чином, застосування тамоксифену покращує віддалені результати лікування хворих з нерезектабельним та/або метастатичним недрібноклітинним раком легені.

Ключові слова: недрібноклітинний рак легені, хіміогормональне лікування, тамоксифен, виживаність

Вступ. Рак легені на сьогодні залишається найбільш поширеним злоякісним новоутворенням після немеланомного раку шкіри (1,6 млн. нових випадків щорічно) та провідною причиною онкологічної смертності (1,4 млн. випадків щорічно) [11]. В Україні щорічно на рак легені хворіють більше 14000 чоловіків і 3000 жінок. З числа вперше виявлених випадків в Україні в 2011 році у 46,2 % пацієнтів діагностовано ІІІ стадію захворювання, у 27,3 % – ІV стадію [2]. 80–85 % зазначених випадків становить недрібноклітинний рак легені (НДКРЛ) [17].

Лікування хворих на НДКРЛ ІІІБ-ІV стадій – актуальна та досі не розв'язана проблема клінічної онкології. Залежно від клінічних обставин, основними методами лікування таких пацієнтів є хірургічний, хімотерапевтичний, променева терапія, таргетна терапія та комбінація цих методів. Хворим із нерезектабельним НДКРЛ ІІІБ-ІV стадій першою лінією консервативного лікування рекомендовано проведення платиновмісної поліхімотерапії (ПХТ). Доведено, що при НДКРЛ комбінації препаратів платини (цисплатин, карбоплатин) з новими хімотерапевтичними агентами (вінорельбін, гемцитабін, таксани) покращують виживаність як при резектабельних, так і при занедбаних формах [6].

Однак, незважаючи на значний прогрес у лікуванні НДКРЛ, виживаність хворих при місцевопоширеному та метастатичному процесах залишається низькою. При використанні класичних хімопрепаратів вже досягнуто терапевтичного плато: ефективність лікування не перевищує 30–35 %, що пов'язано, зокрема, з формуванням множинної медикаментозної резистентності пухлинної тканини вже після перших курсів ПХТ [7]. Тому, триває дослідження нових таргетних агентів для лікування НДКРЛ, яких на сьогоднішній день відомо більше 500. Однак далеко не всі з них безпечні до застосування і призводять до істотного покращення якості життя і виживаності. При нерезектабельному і метастатичному НДКРЛ в даний

час асоціацією FDA схвалено до використання тільки два таргетні препарати: інгібітор EGFR – ерлотиніб і препарат, що пригнічує пухлинний ангиогенез – бевацизумаб [3, 7, 10].

Пошуки нових шляхів консервативного лікування НДКРЛ призвели до необхідності вивчення його гормональної чутливості для вирішення питання про доцільність включення гормонального компонента в схеми комплексної терапії. Перші повідомлення про виявлення рецепторів до стероїдних гормонів у тканині пухлини легенів у 1982–1985 рр. належать С.W.Beattie et al. [5], Р.К.Chandhuri et al. [8] і S. Kobayashi et al. [13]. Окремими авторами показано, зокрема, що для тканини НДКРЛ характерним є підвищення рівня ядерної експресії рецепторів естрогену β (ER β) і зниження рівня експресії рецепторів прогестерону (PR) порівняно з нормальною легеневою тканиною [14]. Крім того, в тканині НДКРЛ *in vitro* та *in vivo* виявлено активну ароматазу; високий рівень її експресії, а також високий рівень естрогену сироватки, що корелювало з поганим прогнозом виживаності як у чоловіків, так і у жінок [15, 18].

Зважаючи на вищезазначене, можна припускати ефективність включення антиестрогенів – зокрема, тамоксифену – в схеми комплексного лікування НДКРЛ. Так, С.Н. Yang et al. використовували тамоксифен при хімотерапевтичному лікуванні неоперабельних хворих на рак легені разом з цисплатином та етопозидом. Виживаність до одного року складала 44 %, а середня тривалість життя збільшилася на 47 тижнів [19]. Позитивний ефект від застосування тамоксифену в хімотерапевтичному лікуванні НДКРЛ відзначили також інші дослідники [9, 12].

Натомість, Lucio Di Nunno et al., дослідивши 248 зразків пухлинної тканини НДКРЛ, не виявили жодного випадку ядерної експресії рецепторів естрогену або прогестерону [16], що, здавалося б, ставить під сумнів доцільність застосування тамоксифену в комплексному лікуванні цієї патології. Однак, доведено, що тамоксифену у високих дозах

властиві й інші біологічні ефекти, які дають можливість впливати на естроген-негативні пухлинні клітини. Зокрема, описано інгібування тамоксифеном протеїнкінази C і транспортних білків, які виштовхують молекули лікарських засобів з клітини і відповідають за розвиток множинної медикаментозної резистентності. Показано, що тамоксифен збільшує експресію інгібіторів циклінзалежних кіназ, активує ген RB, ініціює мітохондріальний тип апоптозу, зменшує секрецію з пухлинних клітин стимуляторів росту судин [1].

На сьогодні нечисленні та неоднозначні результати досліджень високодозної тамоксифенотерапії у комплексному лікуванні хворих на НДКРЛ ІІБ-ІV стадій не відображають її вплив на якість життя і виживаність таких пацієнтів.

Мета дослідження. Вивчити виживаності хворих на НДКРЛ ІІБ-ІV стадій при включенні високодозової тамоксифенотерапії до стандартних схем лікування.

Матеріали та методи. Дослідження було проведено з 2007 по 2012 рр. на базі Запорізького обласного клінічного онкологічного диспансеру. В ньому взяли участь 138 пацієнтів з НДКРЛ ІІБ-ІV стадій (згідно з класифікацією TNM 7-го видання [4]), у яких діагноз верифіковано гістологічно та/або цитологічно. Необхідними умовами для включення в дослідження були: добровільне підписання хворим інформованої згоди про участь у дослідженні; загальний стан пацієнта за ECOG 0-2 бала; нормальні показники трансаміназ (АЛТ, АСТ), білірубину, креатиніну та сечовини крові, загального аналізу крові.

Шляхом простої рандомізації пацієнтів було розділено на досліджувану (n = 70, середній вік 63,2 років, 62 чоловіки та 8 жінок) і контрольну

(n = 68, середній вік 62,1 років, 56 чоловіків і 12 жінок) групи. Серед хворих досліджуваної групи у 36 (51 %) було діагностовано ІІБ-стадію НДКРЛ, у 34 (49 %) – ІV стадію; в контрольній групі ІІБ-стадію виявлено у 31 (46 %) пацієнтів, ІV стадію – у 37 (54 %). Плоскоклітинний тип пухлини легені визначено у 42 (60 %) пацієнтів досліджуваної групи і у 38 (56 %) хворих контрольної групи, залозистий рак – у 11 (15 %) і 8 (12 %) пацієнтів, крупноклітинний рак – у 3 (4 %) та 3 (4 %) хворих відповідно; у 14 (20 %) пацієнтів досліджуваної групи і 19 (28 %) контрольної групи тип НДКРЛ при цитологічному дослідженні уточнити не вдалося. Хворі досліджуваної та контрольної груп отримували ПХТ на основі платинових дуплетів за однією з наступних стандартних схем: доксорубіцин + циклофосфан + цисплатин / карбоплатин (4 і 7 пацієнтів відповідно), етопозид + цисплатин / карбоплатин (47 і 39 відповідно), гемцитабін + цисплатин / карбоплатин (4 і 2 відповідно), паклітаксел + цисплатин / карбоплатин (10 і 14 відповідно), вінорельбін + цисплатин / карбоплатин (5 і 6 відповідно) [10]. Крім того, пацієнти досліджуваної групи отримували тамоксифен, доза якого становила 100-120 мг на добу і розподілялася на два прийоми; тамоксифенотерапію починали за 2-3 дні до початку хіміотерапії, продовжували протягом усього циклу та 2-3 дні після її закінчення [9, 20]. За показаннями, у пацієнтів обох груп проводили променеву терапію відповідно до загальноприйнятих стандартів лікування НДКРЛ. ПХТ 2-ї лінії (препарати групи таксанів) було проведено у 10 хворих досліджуваної групи та у 8 хворих контрольної групи.

Характеристику пацієнтів обох груп наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів досліджуваної та контрольної груп

Характеристики пацієнтів	Досліджувана група	Контрольна група
Кількість хворих:	70	68
Чоловіки	62 (88 %)	56 (82 %)
Жінки	8 (12 %)	12 (18 %)
Середній вік, років	63,2	62,1
Стадія НДКРЛ:		
ІІБ	36 (51 %)	31 (46 %)
ІV	34 (49 %)	37 (54 %)
Морфологічний тип пухлини:		
Плоскоклітинний	42 (60 %)	38 (56 %)
Залозистий	11 (15 %)	8 (12 %)
Крупноклітинний	3 (4 %)	3 (4 %)
НДКРЛ неуточнений	14 (20 %)	19 (28 %)
Базисна схема ПХТ: препарат платини (цисплатин/карбоплатин) +		
Доксорубіцин + Циклофосфан	4 (5 %)	7 (10 %)
Етопозид	47 (64 %)	39 (57 %)
Гемцитабін	4 (5 %)	2 (3 %)
Паклітаксел	10 (14 %)	14 (21 %)
Вінорельбін	5 (7 %)	6 (9 %)
Друга лінія ПХТ (таксани)	10 (14 %)	8 (12 %)

Статистичну обробку даних виконано в системі Statistica 6.0. Аналіз виживаності проводили, використовуючи метод Каплана-Майєра. Статистично значущим вважали рівень $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. Як видно з таблиці 1, обидві групи хворих виявилися зіставними за співвідношенням представників чоловічої та жіночої статі, середнім віком на момент включення в дослідження, стадією пухлинного процесу, морфологічними варіантами НДКРЛ,

співвідношенням застосованих базисних схем ПХТ. Встановлено, що однорічна виживаність пацієнтів досліджуваної групи виявилася вірогідно вищою за контрольну групу і склала 48 % проти 25 % ($p=0,00022$). Медіана виживаності у досліджуваній групі (11,49 міс.) також вірогідно ($p=0,00022$) перевищувала медіану виживаності в контрольній групі (7 міс.). Графічно виживаність пацієнтів обох груп наведено на рисунку 1.

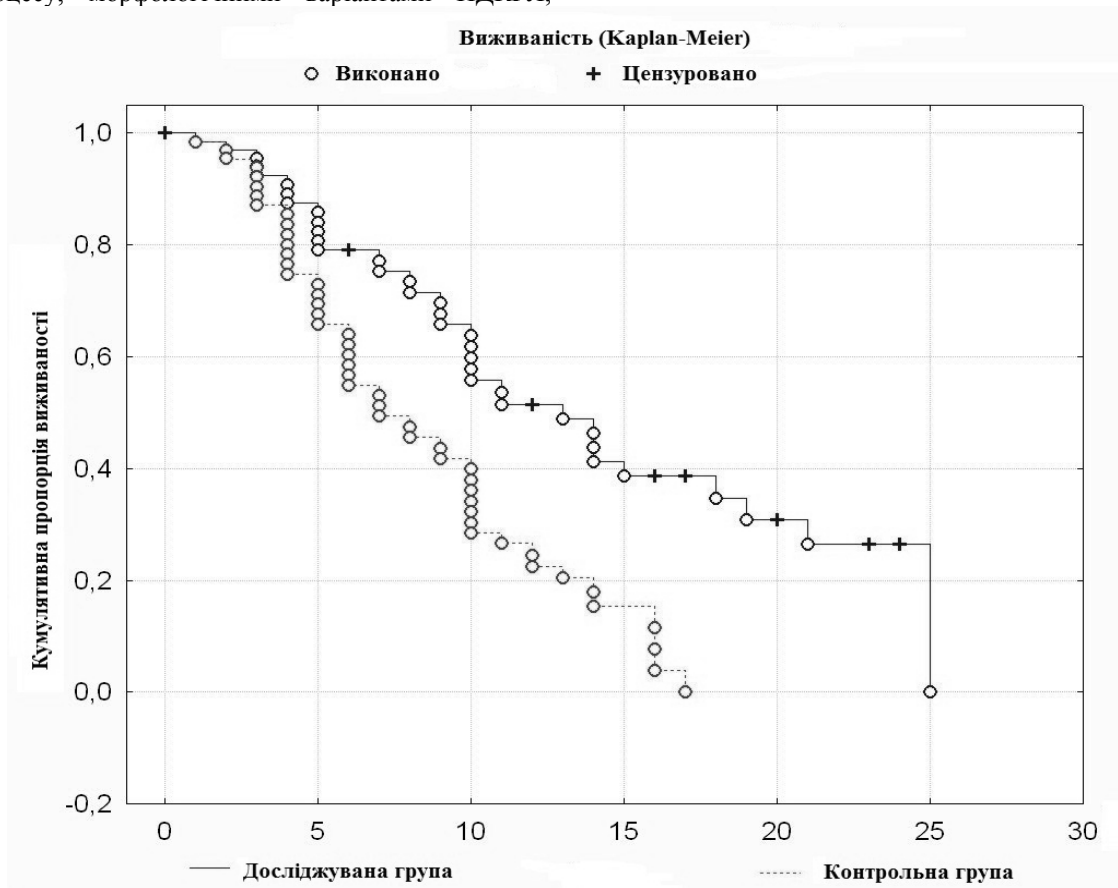


Рис. 1. Вживаність хворих досліджуваної та контрольної груп.

Переносимість комбінованого лікування хворих на НДКРЛ ІІБ-ІV стадій з включенням високих доз тамоксифену виявилася зіставною з такою у пацієнтів контрольної групи, які отримували стандартне хімотерапевтичне та/або хімопромінене лікування.

Отримані позитивні результати одночасного застосування високодозної тамоксифенотерапії та стандартних схем лікування НДКРЛ узгоджуються з даними публікацій С.Н. Yang, Chen Y.M. і деяких інших авторів [9, 12, 19]. Перспективним є подальше вивчення безпосереднього ефекту, якості життя, безрецидивної виживаності у пацієнтів, що одержали комбінацію ПХТ та антиестрогенів (тамоксифену), а також пошук предикторів ефективності та переносимості хімогормонального лікування хворих на нерезектабельний та/або метастатичний НДКРЛ. Позитивних результатів

високодозної тамоксифенотерапії можна очікувати у тяжкохворих з рецидивом і прогресуванням захворювання після хірургічного втручання і багаторазових курсів променевої та неефективної хімотерапії [1, 18].

Висновки.

1. Незадовільні результати лікування хворих на нерезектабельний та/або метастатичний недрібноклітинний рак легені вказують на необхідність подальшого пошуку альтернативних шляхів його терапії, що відповідають критеріям індивідуальної ефективності та безпеки.

2. Застосування високодозної тамоксифенотерапії в комбінації зі стандартним хімотерапевтичним або хімопроміненевим лікуванням вірогідно покращує виживаність пацієнтів з недрібноклітинним раком легені ІІБ-ІV стадій.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Богуш Т.А. Перспективы применения тамоксифена в лечении солидных опухолей разной локализации, отличных от рака молочной железы: материалы XIII Российского онкологического конгресса / Т.А. Богуш — М., 2009. — 106 с.
2. Рак в Україні, 2010–2011. Бюлетень національного канцер-реєстру України. Видання № 13 / [Гол. ред. Щепотін І.Б.]. — К., 2012. — 38 с.
3. Рак легкого / [Пер. с англ. под редакцией П. Логригана]. — М.: Рид Элсивер, 2009. — 196 с.
4. AJCC Cancer Staging Manual, 7th edition — Режим доступу до журн.: www.cancerstaging.org/staging/index.html.
5. Beattie C.W. Steroid receptors in human lung cancer / C.W. Beattie, N.W. Hansen, P.A. Thomas // *Cancer Res.* — 1985. — Vol. 45. — P. 3206–4214.
6. Besse B. Targeted therapies in lung cancer / B. Besse, S. Ropert, J.C. Soria // *Annals of Oncology.* — 2007. — Vol.18. — P. 135–142.
7. Burris H.A. Shortcomings of current therapies for non-small-cell lung cancer: unmet medical needs / H.A. Burris // *Oncogene.* — 2009. — Vol.28. — P. 4–13.
8. Chandhuri P.K. Steroid receptors in human lung cancer / P.K. Chandhuri, P.A. Thomas, M.J. Walker [et al.] // *Cancer Lett.* — 1982. — Vol. 16. — P. 327–332.
9. Chen Y.M. Combination chemotherapy with tamoxifen, ifosfamide, epirubicin and cisplatin in extensive-disease small-cell lung cancer / Y.M. Chen, R.P. Perng, K.Y. Yang // *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei).* — 2000. — Vol. 63. — P. 605–611.
10. Christopher G. Azzoli. Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer / C.G. Azzoli, S. Temin, T. Aliff [et al.]. — Режим доступу до статті: www.jco.org. — 2011. — September 6.
11. Ferlay J. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008 / J. Ferlay, H.R. Shin, F. Bray [et al.] // *GLOBOCAN 2008. Int J. Cancer.* — 2010. — Vol.127. — P. 2893–2917.
12. Gu W.Z. Synergistic effect of paclitaxel and 4-hydroxytamoxifen on estrogen receptor-negative colon cancer and lung cancer cell lines / W.Z. Gu, Z. Chen, S.K. Tahir // *Anticancer Drugs.* — 1999. — Vol.10. — P. 895–901.
13. Kobayashi S. Sex steroid receptors in diverse human tumors / S. Kobayashi, T. Mizuno, N. Tobioka [et al.] // *Gann.* — 1982. — Vol. 73. — P. 439–445.
14. Laura P. Stabile. Combined Analysis of Estrogen Receptor b-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, № 1. — P. 154–164.
15. Laura P. Stabile. Human Non-Small Cell Lung Tumors and Cells Derived from Normal Lung Express Both Estrogen Receptor and β and Show Biological Responses to Estrogen / L.P. Stabile, A.L. Gaither Davis, C.T. Gubish [et al.] // *Cancer Research.* — 2002. — Vol.62. — P. 2141–2150.
16. Lucio Di Nunno. 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.] // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine.* — 2000. — Vol. 124, № 10. — P. 1467–1470.
17. Peters S. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / S. Peters, A. Adjei, C. Grindelli [et al.] // *Annals of Oncology.* — 2012. — Vol.23. — P. 56–59.
18. Susan E.Olivo-Marston. Serum estrogen and tumor-positive estrogen receptor-alpha are strong prognostic classifiers of non-small-cell lung cancer survival in both men and women / S.E.Olivo-Marston, L.E. Mechanic, S. Mollerup [et al.] // *Carcinogenesis.* — 2010. — Vol.31,№.10. — P. 1778–1786.
19. Yang C.H. High dose tamoxifen plus cisplatin and etoposide in the treatment of patients with advanced, inoperable nonsmall cell lung carcinoma / C.H. Yang, A.L. Cheng, K.H. Yeh // *Cancer.* — 1999. — Vol. 86. — P. 415–420.
20. Yeh K.H. High-dose tamoxifen reverses drug resistance to cisplatin and etoposide in a patient with advanced large cell carcinoma of lung / K.H. Yeh, A.L. Cheng // *Anticancer Res.* — 1997. — Vol. 17, № 2 B. — P. 1341–1343.

A.B. KADZHOYAN, A.I. SHEVCHENKO

Zaporizhzhya State Medical University, Department of Oncology, Zaporizhzhya

SURVIVAL ANALYSIS PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER III B – IV FLOCK
TO CHEMOGORMONAL TREATMENT WITH HIGH DOSES OF TAMOXIFEN

Lung cancer is currently the leading cause of cancer-related deaths. Survival of patients with locally advanced and metastatic process remains low despite considerable progress in its therapy. One the promising new directions in its treatment is the inclusion of antiestrogens to standard chemotherapy regimens. Survival of patients with stage IIIb-IV non-small cell lung cancer at chemohormonal treatment with tamoxifen was analysed in this study. It was proved that one-year and median survival (48 % and 11,5 months, respectively) significantly higher ($p=0,00022$) in the group with high-dose tamoxifenotherapy use than in control group (25 % i 7 months, respectively). Therefore, tamoxifen use improves far-off results of treatment in patients with unresectable and/or metastatic non-small cell lung cancer.

Key words: non-small cell lung cancer, chemohormonal treatment, tamoxifen, survival.

Стаття надійшла до редакції: 22.12.2012 р.