



А.И. Шевченко, А.В. Каджоян

## АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЫСОКОДОЗНОЙ ТАМОКСИФЕНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С III–IV СТАДИЯМИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключові слова:** *недрібноклітинний рак легені, тамоксифен, рецептори, естроген, прогестерон, хіміогормональне лікування.*

**Ключевые слова:** *немелкоклеточный рак легкого, тамоксифен, рецепторы, эстроген, прогестерон, химиогормональное лечение.*

**Key words:** *non-small cell lung cancer, tamoxifen, receptors, estrogen, progesteron, chemohormonal treatment.*

За допомогою імуногістохімічних методів проаналізовано частоту експресії рецепторів естрогену і прогестерону в пухлинній тканині 30 хворих з недрібноклітинним раком легені, позитивний результат отримано у 1 пацієнтки (3%). Оцінку ефективності високодозної тамоксифенотерапії в комплексному лікуванні здійснено у 45 хворих на недрібноклітинний рак легені III–IV стадій (контрольна група – 39 пацієнтів, які отримали лише хіміотерапію); визначено достовірно кращі результати в досягненні часткового регресу і стабілізації захворювання в досліджуваній групі.

С помощью иммуногистохимических методов проанализирована частота экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в опухолевой ткани 30 больных немелкоклеточным раком легкого, положительный результат получен у 1 пациентки (3%). Оценка эффективности высокодозной тамоксифенотерапии в комплексном лечении проведена у 45 больных немелкоклеточным раком легкого III–IV стадий (контрольная группа – 39 пациентов, получивших только химиотерапию); получены достоверно лучшие результаты в достижении частичного регресса и стабилизации заболевания в исследуемой группе.

With the help of immunohistochemical methods the frequency of estrogen and progesteron expression in tumor tissue of 30 patients with non-small cell lung cancer was analysed, positive result took place in 1 patient (3%). Assessment of efficiency of high dose tamoxifenotherapy in combined treatment was performed in 45 patients with III-IV stages of non-small cell lung cancer (control group – 39 patients received chemotherapy only); the results obtained were significantly better in achieving of partial regression and stabilization of the disease in the study group.

Рак легкого – наиболее распространенная злокачественная опухоль в мире. Несмотря на относительную стабилизацию заболеваемости раком легкого в Украине в последние годы, эта патология стойко сохраняет первое место среди онкологической заболеваемости и смертности у мужчин (17,8% и 24,2% соответственно) [2]. В Украине ежегодно раком легкого заболевают более 14 000 мужчин и 3000 женщин [2,3]. Запорожская область в 2010 и 2011 г. продемонстрировала одни из самых высоких показателей заболеваемости раком легкого в Украине – 49,0 и 45,9 на 100 000 населения соответственно. Среди впервые выявленных больных раком легкого в Украине в 2011 году у 46,2% пациентов диагностирована III стадия заболевания, у 27,3% – IV стадия; для Запорожской области эти цифры составляют 49,4% и 25,1% соответственно [3]. Подавляющее большинство таких пациентов получают лишь консервативное лечение, эффективность которого, как правило, не превышает 30–35% [4,5].

Лечение больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) III–IV стадий – актуальная и нерешенная проблема клинической онкологии. Сегодня в зависимости от клинических обстоятельств основными методами лечения таких пациентов являются хирургический, химиотерапевтический, таргетная терапия, лучевая терапия и комбинация этих методов. Больным с нерезектабельным НМРЛ III–IV стадий с удовлетворительным общим статусом (до 2 баллов по шкале ECOG) рекомендовано проведение

первой линии полихимиотерапии (ПХТ) с применением платиновых дуплетов (2–6 циклов). В комбинации с препаратами платины (цисплатин, карбоплатин) используют паклитаксел, гемцитабин, винорельбин, иринотекан. При неэффективности первой линии ПХТ больным с хорошим общим состоянием показано проведение ПХТ второй линии (доцетаксел, пеметрексед, gefитиниб или эрлотиниб), а у ослабленных пациентов (2 балла и более по шкале ECOG) – поддерживающей терапии [1,7].

Благодаря современным достижениям в области молекулярно-генетической медицины появились т. н. таргетные препараты, позволяющие индивидуализировано и целенаправленно воздействовать на механизмы прогрессирования злокачественной опухоли. В случае неэффективности второй линии ПХТ и прогрессирования заболевания эрлотиниб (моноклональные антитела к EGFR) может быть рекомендован в качестве третьей линии ХТ у пациентов с ECOG-статусом 0–3 и не получавших ранее эрлотиниб или gefитиниб [1,8,21].

Поиски новых путей консервативного лечения НМРЛ привели к необходимости изучения его гормональной чувствительности для решения вопроса о целесообразности включения гормонального компонента в схемы комплексной терапии. Первые сообщения об обнаружении рецепторов к стероидным гормонам в ткани опухоли легких появились в 1982–1985 г. [9–11]. Сегодня показано, что для ткани НМРЛ характерно повышение уровня цито-



плазматической экспрессии рецепторов эстрогена  $\beta$  (ER $\beta$ ) и снижение уровня экспрессии рецепторов прогестерона (PR) в сравнении с нормальной легочной тканью [12]. Кроме того, в ткани НМРЛ *in vitro* и *in vivo* выявлена активная ароматаза, высокий уровень ее экспрессии, а также высокий уровень эстрогена сыворотки коррелировал с плохим прогнозом выживаемости в равной степени у мужчин и женщин [13,14].

Исходя из изложенного, можно предполагать эффективность включения антиэстрогенов, в частности тамоксифена, в схемы комплексного лечения НМРЛ. В исследованиях отмечено, что у женщин, ранее получавших тамоксифен по поводу рака молочной железы, прогноз выживаемости при НМРЛ оказался лучше, а у тех, кто получал гормональную заместительную терапию эстрогенами в постменопаузе, зарегистрировано достоверное снижение выживаемости при НМРЛ [15]. Попыткам использования тамоксифена в схемах химиотерапевтического лечения этой патологии посвящено множество зарубежных публикаций [16–18], однако до сегодня не показана возможность таргетного назначения тамоксифена с учетом ER- и PR-статуса опухолевой ткани НМРЛ.

Вместе с тем, тамоксифену присущи и другие биологические эффекты, которые дают возможность воздействовать на эстроген-негативные опухолевые клетки. В частности, описано ингибирование тамоксифеном протеинкиназы C и транспортных белков, которые выталкивают молекулы лекарственных средств из клетки и ответственны за развитие множественной лекарственной резистентности. Показано, что тамоксифен увеличивает экспрессию ингибиторов циклинзависимых киназ, активирует ген RB, инициирует митохондриальный тип апоптоза, уменьшает секрецию из опухолевых клеток стимуляторов роста сосудов [19]. Положительных результатов тамоксифенотерапии можно ожидать у тяжелобольных с рецидивом и прогрессированием заболевания после хирургического лечения и многократных курсов лучевой и неэффективной химиотерапии.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение рецепторного статуса ( $\alpha$ -рецепторы к эстрогену – ER $\alpha$ ; рецепторы к прогестерону – PR) опухолевой ткани у больных НМРЛ, а также оценка переносимости и эффективности высокодозной тамоксифенотерапии в комплексном лечении данной патологии.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование рецепторного статуса включены 30 пациентов (23 мужчины и 7 женщин) с НМРЛ I–IV стадий. В послеоперационном периоде либо после биопсии опухоли легкого на базе лаборатории иммуноморфологии Запорожского областного клинического онкологического диспансера (ЗОКОД) и Запорожского областного патологоанатомического бюро проведено определение экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в опухолевой ткани с использованием иммуногистохимического метода.

В нейтральном 10% забуференном растворе формалина проводили фиксацию материала, после этого – стандарт-

ную гистологическую проводку (спирты, хлороформ, парапласт). Срезы 3×5 мкм наносили на стекла Super Frost. Для определения экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона применяли систему EnVision Flex+. После иммуногистохимических реакций срезы дополнительно окрашивали гематоксилином Майера. Антигенные детерминанты к ER $\alpha$  располагали интрануклеарно, поэтому позитивными считали только те результаты, в которых получены интенсивные ядерные реакции. Учет производили количественным балльным методом (8-балльная шкала) с учетом процента окрашенных клеток (позитивный результат –  $\geq 1\%$  опухолевых клеток окрашены) и интенсивности окраски (слабая, умеренная, сильная).

Исследование эффективности и переносимости высокодозной тамоксифенотерапии проведено с 2009 по 2012 г. на базе ЗОКОД. В нем приняли участие 84 пациента с НМРЛ III–IV стадий, разделенные путем простой рандомизации на исследуемую (n=45, средний возраст 63,5 года) и контрольную (n=39, средний возраст 60,9 лет) группы. Среди больных исследуемой группы у 13 (29%) диагностирована IIIA-стадия НМРЛ, у 18 (40%) – IIIB-стадия, у 14 (31%) – IV стадия; в контрольной группе IIIA-стадия выявлена у 13 (33%) пациентов, IIIB-стадия – у 14 (36%), IV стадия – у 12 (31%). Больные исследуемой и контрольной групп получали ПХТ на основе платиновых дуплетов по одной из следующих стандартных схем: доксорубин + циклофосфан + цисплатин (7 и 6 пациентов соответственно), гемцитабин + цисплатин (3 и 2 соответственно), этопозид + цисплатин/карбоплатин (26 и 22), паклитаксел + цисплатин/карбоплатин (7 и 5), винорельбин + цисплатин (1 и 2), адриабластин + циклофосфан + цисплатин (1 и 2). Кроме того, пациенты исследуемой группы получали тамоксифен, доза которого составляла 100–120 мг в сутки и распределялась на 2 приема; тамоксифенотерапию начинали за 2–3 дня до начала химиотерапии, продолжали на протяжении всего цикла и 2–3 дней после ее окончания [17,20]. Объективный лечебный эффект в обеих группах оценен после 2–3 курсов ПХТ с учетом клинических и рентгенологических данных, с использованием шкалы RECIST 1.1.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании ER- и PR-рецепторного статуса у больных с НМРЛ плоскоклеточный гистологический тип опухоли отмечен у 17 пациентов (57%), аденокарцинома – у 8 (27%), крупноклеточный – у 3 (10%) и нейроэндокринный рак легкого – у 2 (6%) больных. Установлено наличие экспрессии ER $\alpha$  и PR у 1 пациентки (3% исследуемой группы) с плоскоклеточным гистологическим типом НМРЛ, в остальных образцах тканей экспрессия ER $\alpha$  и PR не обнаружена. Расхождения результатов, полученных в ходе различных исследований уровня экспрессии ER $\alpha$  и PR (включая данное), могут быть объяснены недостатком стандартизации в многочисленных факторах: 1) особенности забора материала; 2) интерпретация окрашивания; 3) различные клоны антител и используемое разведение; 4) количественная оценка; 5) разнообразие в характеристиках пациентов.



Исследование эффективности и переносимости высокодозной тамоксифенотерапии показало достижение полного эффекта у 2 пациентов (4%) исследуемой группы, тогда как у пациентов контрольной группы полный эффект не зарегистрирован. Частичный регресс отмечен у 27 больных (60%) исследуемой группы и только у 14 пациентов (36%) контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Стабилизация процесса отмечена у 11 пациентов (24%) исследуемой группы и у 12 больных (31%) контрольной группы. В то же время, прогрессирование заболевания в контрольной группе регистрировали в 3 раза чаще, чем в исследуемой (33% против 11%,  $p < 0,05$ ). В обеих группах побочные эффекты (повышение уровня билирубина крови, трансаминаз, креатинина, мочевины, кожные аллергические реакции, повышенная потливость, общая слабость, тошнота, рвота, снижение потенции) сопоставимы по частоте и выраженности и не требовали отмены назначенной терапии.

### ВЫВОДЫ

Уровень экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в ткани немелкоклеточного рака легкого требует дальнейшего изучения.

Количественная оценка экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона при немелкоклеточном раке легкого представляется перспективной в качестве предиктивного и прогностического маркера, а также может быть использована для планирования индивидуального химиогормонального лечения больных с немелкоклеточным раком легкого.

Применение высокодозной тамоксифенотерапии улучшает непосредственные результаты консервативного лечения больных с немелкоклеточным раком легкого III–IV стадий, вне зависимости от эстрогенположительного либо эстрогенотрицательного рецепторного статуса опухолевой ткани.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рак легкого / Под ред. П. Логригана; пер. с англ. – М.: ООО «Рид Элсивер», 2009. – 196с.
2. Федоренко З.П. Рак в Україні / Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох Є.Л. та ін. // Бюлетень національного канцер-реєстру України. – Вид.12. – К., 2011.
3. Рак в Україні, 2010–2011 // Бюлетень національного канцер-реєстру України. Видання № 13 / Гол. ред. Щепотін І.Б. – К., 2012.
4. Переводчикова Н.И. Место химиотерапии в системе лечения онкологических больных и выбор терапевтической тактики / Переводчикова Н.И. // Современная онкология. – 2001. – №2. – С. 66–73.
5. Тюляндин С.А. Перспективные подходы лекарственной терапии немелкоклеточного рака легкого / Тюляндин С.А. // Новое в терапии рака легкого. – М., 2003.
6. Bakir M. Is surgery indicated in patients with stage IIIa lung cancer and mediastinal nodal involvement? / Bakir M., Fraser S. et al. // Interact CardioVasc Thorac Surg. – 2011. – Vol. 13. – P. 303–310.
7. 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 / Christopher G. Azzoli, Sarah Temin, Timothy Aliff et al. – Published online ahead of print at [www.jco.org](http://www.jco.org) on September 6, 2011.
8. Горбунова В.А. Консервативное лечение рака легкого / Горбунова В.А., Маренич А.Ф., Мухина З.П. – М.: Литтерра, 2005. – 128 с.
9. Beattie C.W. Steroid receptors in human lung cancer / Beattie C.W., Hansen N.W., Thomas P.A. // Cancer Res. – 1985. – Vol.45. – P. 3206–4214.
10. Chandhuri P.K. Steroid receptors in human lung cancer / Chandhuri P.K., Thomas P.A., Walker M.J. et al. // Cancer Lett. – 1982. – Vol. 16. – P. 327–332.
11. Kobayashi S. Sex steroid receptors in diverse human tumors / Kobayashi S., Mizuno T., Tobioka N. et al. // Gann. – 1982. – №73 (3). – P. 439–445.
12. Laura P. Stable Combined Analysis of Estrogen Receptor b-1 and Progesterone Receptor Expression Identifies Lung Cancer Patients with Poor Outcome / Laura P. Stabile, Sanja Dacic, Stephanie R. Land et al. // Clin Cancer Res. – 2011. – Vol. 17, №1. – P. 154–164.
13. 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 / Susan E. Olivo-Marston, Leah E. Mechanic, Steen Mollerup et al. // Carcinogenesis. – 2010. – Vol. 31, №10. – P. 1778–1786.
14. Laura P. Stable Human Non-Small Cell Lung Tumors and Cells Derived from Normal Lung Express Both Estrogen Receptor and  $\beta$  and Show Biological Responses to Estrogen / Laura P. Stabile, Autumn L. Gaither Davis, Christopher T. Gubish et al. // Cancer Research. – 2002. – Vol. 62. – P. 2141–2150.
15. Apar Kishor Ganti Hormone Replacement Therapy Is Associated With Decreased Survival in Women With Lung Cancer / Apar Kishor Ganti, Abe E. Sahmoun, Amit W. Panwalkar et al. // Journal of Clinical Oncology. – 2006. – Vol. 24, №1. – P. 59–63.
16. Chen Y.M. Combination chemotherapy with tamoxifen, ifosfamide, epirubicin and cisplatin in extensive-disease small-cell lung cancer / Chen Y.M., Perng R.P., Yang K.Y. // Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei). – 2000. – Vol. 63 (8). – P. 605–611.
17. Yang C.H. High dose tamoxifen plus cisplatin and etoposide in the treatment of patients with advanced, inoperable non-small cell lung carcinoma / Yang C.H., Cheng A.L., Yeh K.H. // Cancer. – 1999. – Vol. 86 (3). – P. 415–420.
18. Gu W.Z. Synergistic effect of paclitaxel and 4-hydroxytamoxifen on estrogen receptor-negative colon cancer and lung cancer cell lines / Gu W.Z., Chen Z., Tahir S.K. // Anticancer Drugs. – 1999. – Vol. 10. – P. 895–901.
19. Бозуи Т.А. Перспективы применения тамоксифена в лечении солидных опухолей разной локализации, отличных от рака молочной железы / Бозуи Т.А. – М., 2009.
20. Yeh K.H. High-dose tamoxifen reverses drug resistance to cisplatin and etoposide in a patient with advanced large cell carcinoma of lung / Yeh K.H., Cheng A.L. // Anticancer Res. – 1997. – Vol. 17, №2B. – P. 1341–1343.
21. 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 / Christopher G. Azzoli, Sarah Temin, Timothy Aliff et al. – Режим доступу: <http://www.jco.org>.

### Сведения об авторах:

Шевченко А.И., д. мед. н., профессор, зав. каф. онкологии ЗГМУ.  
Каджоян А.В., аспирант каф. онкологии ЗГМУ.

Поступила в редакцию 25.09.2012 г.