

*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

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва — 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович).

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор  
доктор биологических наук, профессор

**Полоцкий Борис Евсеевич**  
**Богущ Татьяна Анатольевна**

**Официальные оппоненты:**

**Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по онкологии и хирургии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №40 Департамента здравоохранения города Москвы».

**Жукова Людмила Григорьевна**, доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по химиотерапии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».

**Ведущее учреждение:** Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «21» ноября 2019 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.и на сайте [www.ronc.ru](http://www.ronc.ru).

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 года

Ученый секретарь

Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**Кадагидзе Заира Григорьевна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность исследования и степень его разработанности**

Ежегодно в мире вновь регистрируется до 1,8 млн. случаев рака легкого и более миллиона (1,2 млн) умирает от этого заболевания (Ferlay J. 2015, Howlader N. 2013). До 86% не переживают 5 лет с момента установления диагноза (Howlader N. 2013). 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 (Давыдов М.И. 2012, Давыдов М.И. 2014).

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 (Давыдов М.И. 2015, Chen K.Y. 2007). А всего в нашей стране в 2017 году зарегистрировано около 50 000 больных раком легкого. Более 2/3 из них с III B 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 5-летняя выживаемость составляет примерно 48%, а при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах – 18% (Knight S.B. 2017).

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 (Полоцкий Б.Е. 2016, Berardi R. 2016, Ferlay J. 2014, Lund-Iversen M. 2018)

Следовательно, понимание этих процессов и определение уровня экспрессии рецепторов эстрогенов (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 немелкоклеточного рака легкого (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.

### **Методология и методы исследования**

В исследование включено 352 образца опухоли 176 больных НМРЛ, которым выполнены радикальные резекции легких в объеме 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.

### **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.

### **Личный вклад**

Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Разработан дизайн исследования, получил хирургические биопсийные образцы ткани немелкоклеточного рака легкого, сбор данных из первичной медицинской документации, заполнение электронной базы данных больных, статистическая обработка полученных результатов. Диссертант принимал непосредственное участие в диагностике и

хирургическом лечении больных. Также автор проанализировал полученные результаты исследований, сформулировал выводы и оформил диссертационную работу.

### **Соответствие паспорту специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – онкология («Медицинские науки») и области исследования п.4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии».

### **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,  $p=0,003$ ).

### **Внедрение результатов исследования**

Разработанные рекомендации внедрены в клиническую практику в отделении хирургическом торакальном торако-абдоминального отдела НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

### **Апробация**

Апробация состоялась на совместной научной конференции отделения хирургического торакального, отделения хирургического №6 (абдоминальной онкологии) и отделения химиотерапии №1 торако-абдоминального отдела, отделения хирургического №3 (проктологического), отделения хирургического №7 (печени и поджелудочной железы), лаборатории клинической иммунологии опухолей централизованного клиничко-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова; лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, состоявшейся 7 декабря 2018 года.

### **Публикации**

Материалы диссертационных исследований изложены в 2 научных статьях в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

### **Объем и структура диссертации**

Работа изложена на 153 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, главы собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов и списка литературы, который представлен 15 отечественными и 148 зарубежными публикациями.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

#### **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.

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  $p < 0,001$ ).

### **Преимущества иммунофлуоресцентного метода, ассоциированный с проточной цитофлуориметрией**

РЭ оказывают влияние на течение заболевания, о чем свидетельствуют многочисленные исследования. Однако данные о прогностической значимости РЭ в оценке течения НМРЛ 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 РЭ в опухоли иммуногистохимическим (ИГХ) 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 ИГХ анализа, и позволяет одновременно 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 ИГХ метода. Это становится принципиально важным с учетом гетерогенности опухоли, что подтверждено в 2015 году при сравнительной оценке уровня  $\alpha$  РЭ в ткани рака молочной железы.

### **Характеристика собственного материала**

Изучен клинический материал отделения хирургического торакального НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2009 по 2016 г., включающий 114 пациентов, радикально оперированных по поводу немелкоклеточного рака легкого I – IIIA стадией заболевания, переживших 1 год после операции, у которых был определен уровень экспрессии РЭ.

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, таблице 1.

**Таблица 1** — 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%)	

#### **Распределение больных по группам в зависимости от уровня экспрессии альфа рецепторов эстрогенов**

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. 1.

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 2.

**Таблица 2** — 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%)
		<i>Продолжение таблицы 2</i>		
	45 (100,0%)	49 (100,0%)	13 (100,0%)	7 (100,0%)
Всего	94		20	

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

#### **Характеристика больных в зависимости от уровня экспрессии бета рецепторов эстрогенов**

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, табл 1.

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 3.

**Таблица 3** — 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	

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.

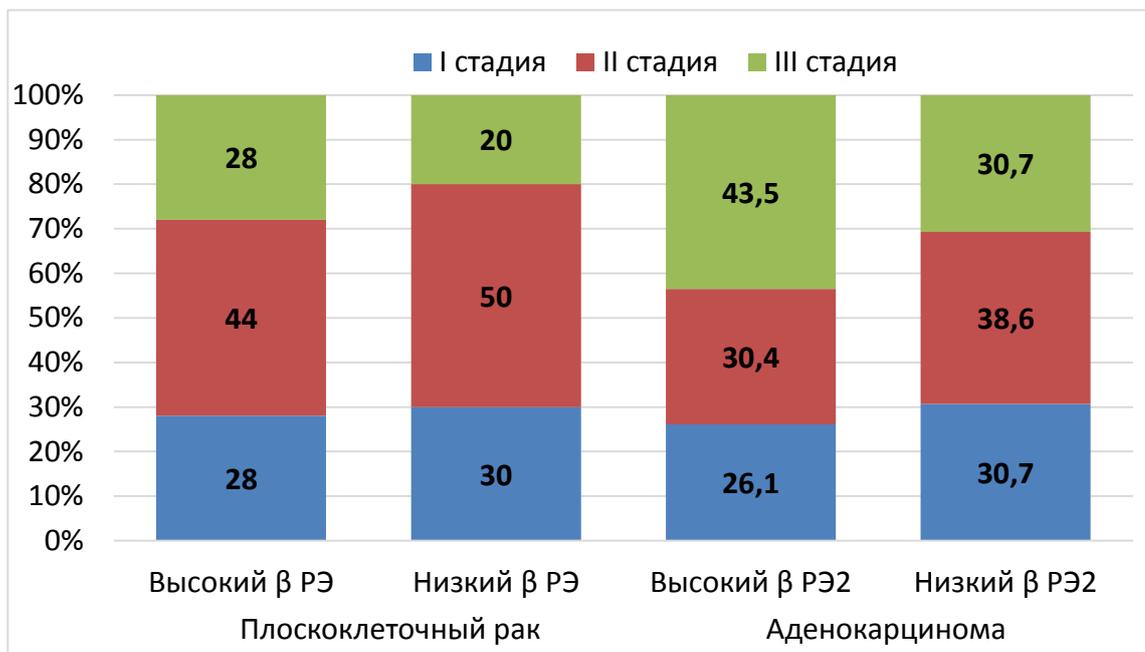
В группе с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ I стадия выявлена у 7 (28,0%) пациентов, II стадия — у 11 (44,0%), III стадия — у 7 (28,0%) больных. В группе с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ отмечена следующая распространенность: I стадия — 9 (30,0%); II стадия — 15 (50,0%); III стадия — 6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

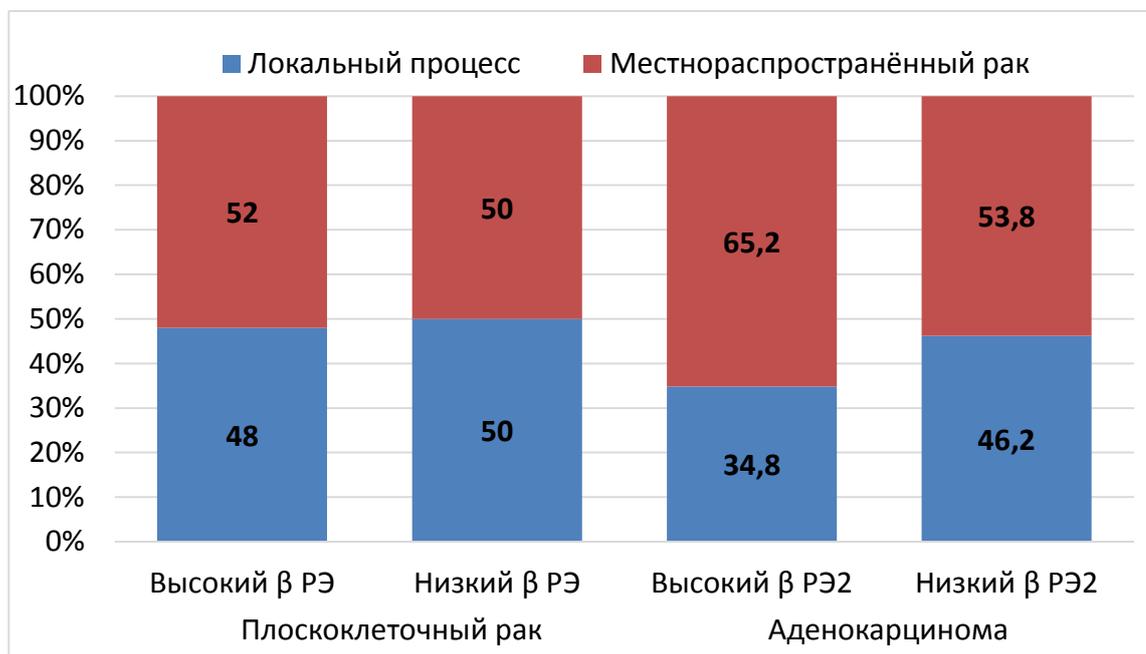


**Рисунок 1** — Распределение мужчин по стадиям в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ и гистологического типа опухоли.

По распространенности процесса у мужчин с плоскоклеточным раком легкого отметили равномерное распределение пациентов в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ: 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  $\beta$  РЭ: 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  $\beta$  РЭ 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  $\beta$  РЭ и морфологического варианта опухоли.

Таким образом, группы больных сравнимы по указанным выше характеристикам: распределение по группам случайно и отрицает популяционное разнообразие больных раком легкого. А уровень экспрессии  $\beta$  РЭ в опухолевых клетках не коррелировал с полом, возрастом, статусом курения, распространенностью процесса, морфологическим вариантом и степенью дифференцировки опухоли.

#### **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 4.

**Таблица 4** — Распределение больных по полу и проведению адъювантой терапии в зависимости от стадии заболевания.

Стадия заболевания/Адъювантное лечение	I стадия	II стадия	III стадия
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 5.

**Таблица 5** — Распределение больных по полу и проведению адъювантой терапии в зависимости от распространенности процесса.

Распространенность процесса/Адъювантное лечение	Локальный процесс	Местно-распространенный процесс
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	

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 адъювантное 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 6.

**Таблица 6** - Распределение больных, получавших адъювантную 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%)

Продолжение таблицы 6

<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 7.

**Таблица 7** — Распределение больных, получавших адъювантную химиотерапию, по распространенности процесса в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ.

<b>Распространенность процесса/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>
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%)
<b>Всего</b>	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.

## **ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**

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

При анализе общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с локальным, местно-распространенным процессом, у мужчин с плоскоклеточным и у мужчин с аденокарциномой, у

женщин в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ, статистически достоверных различий не получено ( $p>0,05$ ).

Таким образом, отсутствует прогностическая роль  $\alpha$  РЭ, как самостоятельного (несвязанного  $\beta$  РЭ), у пациентов с немелкоклеточным раком легкого по данным нашего исследования.

### Прогностическая роль в зависимости от уровня экспрессии бета рецепторов эстрогенов

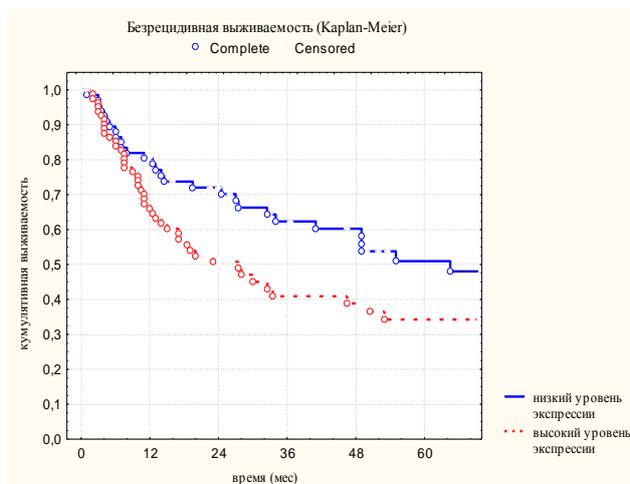
Без признаков заболевания 1-летняя выживаемость составила 68,0% для высокого уровня экспрессии и 79,0% - для низкого (рис. 1). Далее разница достоверно увеличивается в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ. Безрецидивный 3-летний период составил при высоком уровне экспрессии  $\beta$  РЭ — 41,0%, при низком уровне экспрессии — 61,0%. 5-летний период 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 соответствует 24,9 мес. Разница показателей групп статистически достоверна ( $p=0,04$ ).

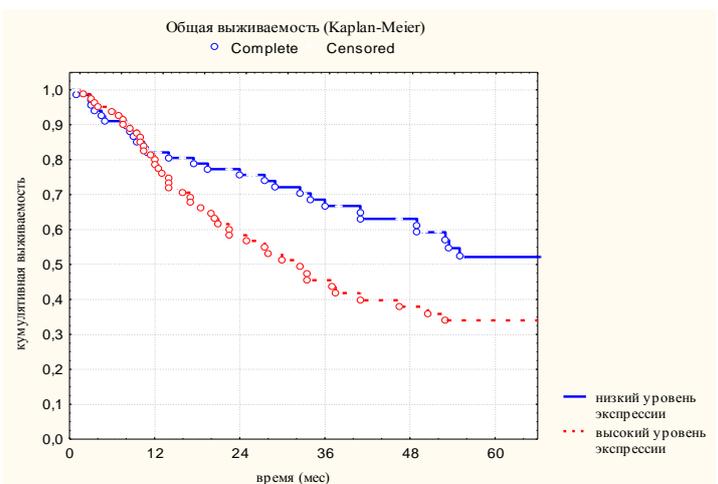
На 1-м году наблюдения как высокий, так и низкий уровень экспрессии  $\beta$  РЭ характеризуется одинаковой общей выживаемостью, этот показатель составляет около 83,0% для обеих групп (рис. 2). При высоком уровне экспрессии 3-летняя — 45,0%, 5-летний порог переживают — 35,5% больных.

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



**Рисунок 2** — 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.

#### **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) местнораспространенный рак легкого (63), включающий больных III стадии и II стадии с поражением регионарных лимфоузлов (N+). Сравнение этих 2-х групп (локального и местнораспространенного процесса) на наш взгляд является показательным и значимым для понимания дальнейшей тактики лечения.

#### **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 достоверной разницы как в общей, так и в безрецидивной выживаемости не получено ( $p=0,4; 0,3$ ).

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

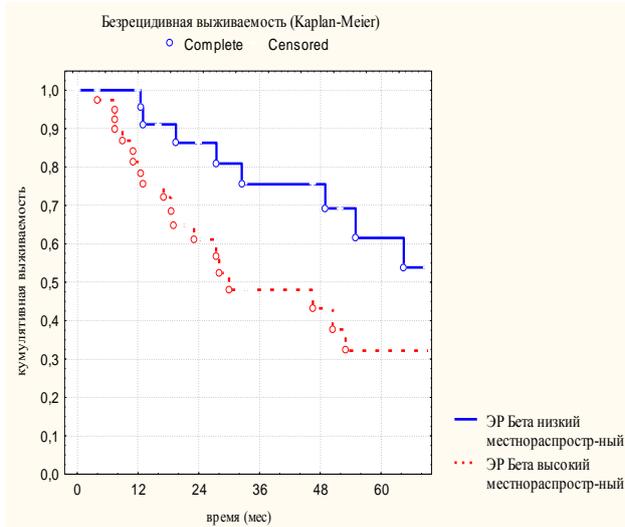
Анализ безрецидивной выживаемости в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ (рис. 3) у пациентов с местнораспространенным раком легкого показал, что уже на первом году наблюдения выявлены различия этих показателей. Далее 3-х и 5-летние сроки наблюдения также демонстрируют лучшую безрецидивную выживаемость 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.

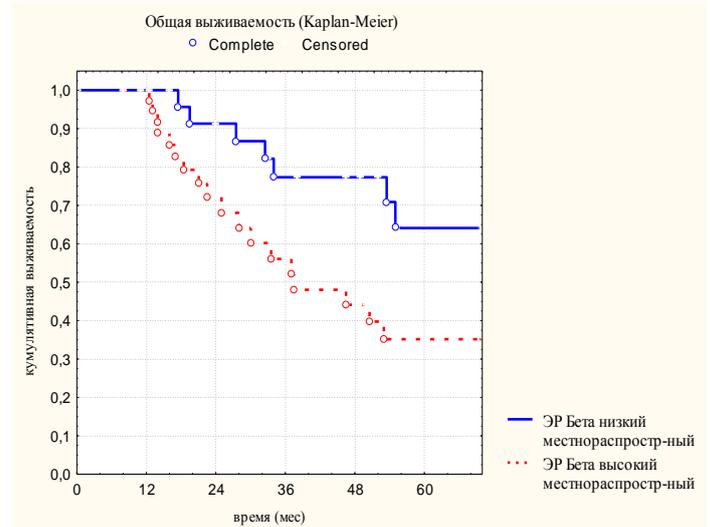
Общая выживаемость (рис. 4) при местнораспространенном процессе в зависимости от  $\beta$  РЭ уже при 3-летнем наблюдении при высоком уровне экспрессии составляет 56,5%; и при низком — 78,0%. Далее показатель выживаемости постепенно снижается, достигая к 5 годам наблюдения для группы с высоким уровнем 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 3** — Безрецидивная выживаемость при местно-распространенном раке легкого в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ.



**Рисунок 4** — 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 ( $p=0,03$ ).

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

##### Прогностическая роль уровня бета экспрессии рецепторов эстрогенов ( $\beta$ РЭ) у женщин

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.

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

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).

**У мужчин с аденокарциномой легкого** отсутствие достоверной разницы групп ( $p=0,1$ ), вероятно, со снижением количества пациентов особенно в группе пациентов (до 2) 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 ( $p=0,1$ ).

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

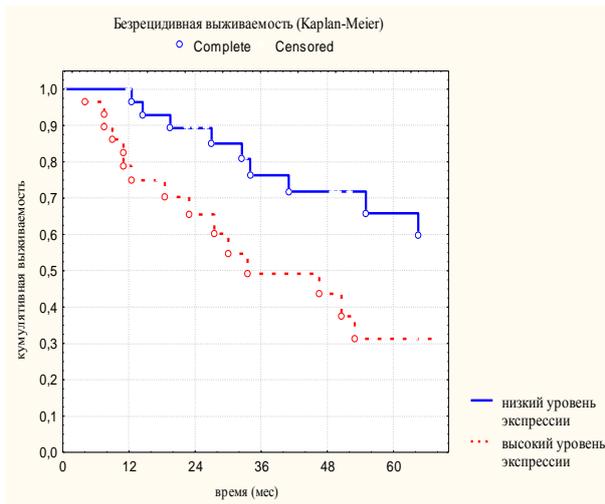
Анализ безрецидивной выживаемости (рис. 5) у мужчин с плоскоклеточным раком легкого, видим разные показатели уже при сроке наблюдения 6 мес. При низком уровне экспрессии  $\beta$  РЭ достоверно больше пациентов без признаков прогрессии, чем при высоком уровне. Так 1-летняя безрецидивная выживаемость 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 ( $p=0,02$ ).

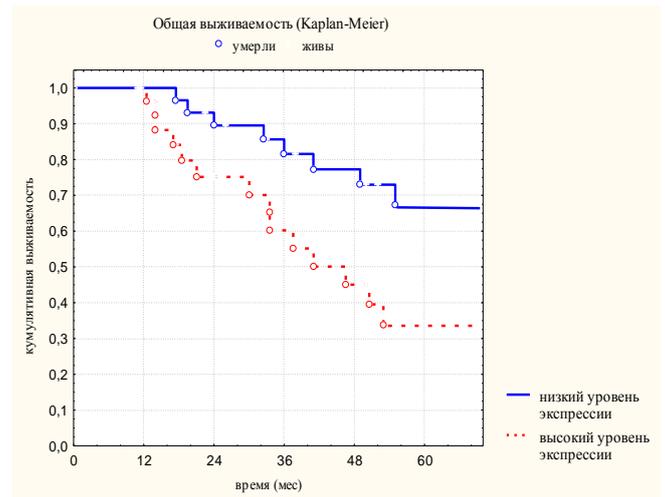
Медиана безрецидивной выживаемости для мужчин с высоким уровнем экспрессии составляет 33,6 месяцев, для группы с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ медиана не достигнута.

Изучение общей выживаемости в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ (рис. 6) показало, что уже 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 5** — Безрецидивная выживаемость у мужчин с плоскоклеточным раком легкого в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ.



**Рисунок 6** — Общая выживаемость у мужчин с плоскоклеточным раком легкого в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ.

Таким образом, у мужчин с плоскоклеточным раком легкого 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 ( $p=0,4$ ).

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. 7) 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 ( $p=0,04$ ).

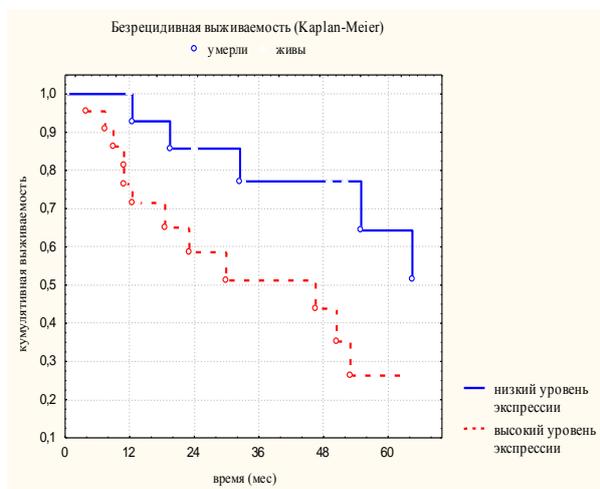
Безрецидивная 5-летняя выживаемость у мужчин с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ в опухолевых клетках была 27,0%, тогда как в группе низкого уровня показатель был равен 65,0%, соотношение составляет 1,0:2,4 ( $p=0,04$ ).

Медиана безрецидивной выживаемости для мужчин с высоким уровнем экспрессии составляет 30,6 месяцев, для группы с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ медиана не достигнута.

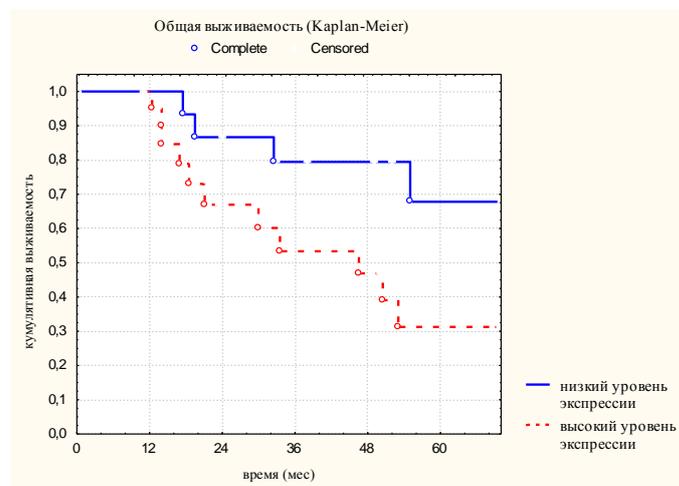
Показатели 1-, 3- и 5-летней общей выживаемости (рис. 8) для пациентов-мужчин с местно-распространенным раком легкого высокого уровня экспрессии  $\beta$  РЭ составляют 100,0%;

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



**Рисунок 8** — Общая выживаемость у мужчин с плоскоклеточным местно-распространенным раком легкого в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ.

Таким образом, уровень экспрессии  $\beta$  РЭ в опухолевых клетках может являться маркером определяющим выживаемость, где показатель выживаемости больных с низким уровнем экспрессии в 1,5 раза выше, чем в группе с высоким уровнем; а 5-летние значения различаются более чем в 2 раза (1,0:2,2), разница статистически достоверны ( $p=0,04$ ). А высокий уровень экспрессии  $\beta$  РЭ может рассматриваться как потенциальная мишень для проведения антиэстрогеновой терапии.

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

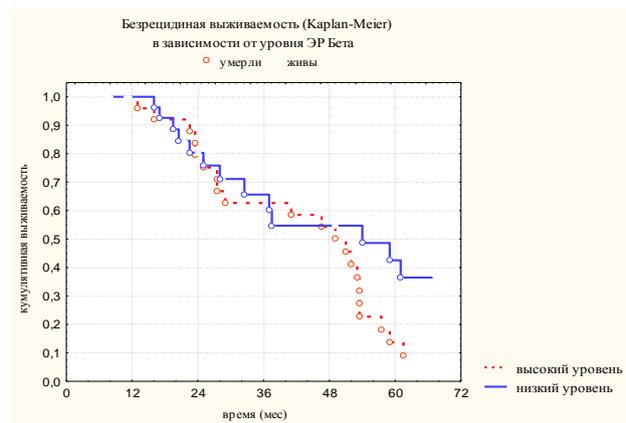
В исследование вошли 56 пациентов с аденокарциномой легкого (20 женщин и 36 мужчин), которые разделились по уровню экспрессии  $\beta$  на 2 группы: по 29 пациентов с высоким уровнем экспрессии (22 мужчины и 7 женщин) и 27 с низким уровнем экспрессии (14 мужчин и 13 женщин).

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

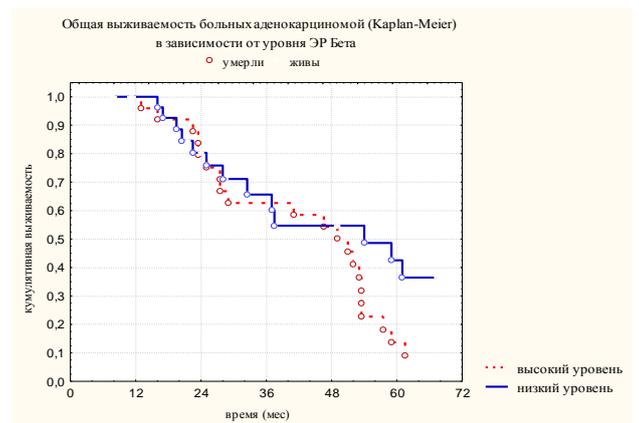
высокого уровня экспрессии  $\beta$  РЭ составила 36,5 мес, в группе низкого уровня экспрессии  $\beta$  РЭ — 49,0 мес. (Рис. 9).

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 10)



**Рисунок 9** — Безрецидивная выживаемость оперированных пациентов с аденокарциномой в зависимости от уровня экспрессии  $\beta$  РЭ.



**Рисунок 10** — 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 ( $p=0,01$ ;  $p=0,009$ ).

#### **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.

#### **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 ( $p=0,003$ ).

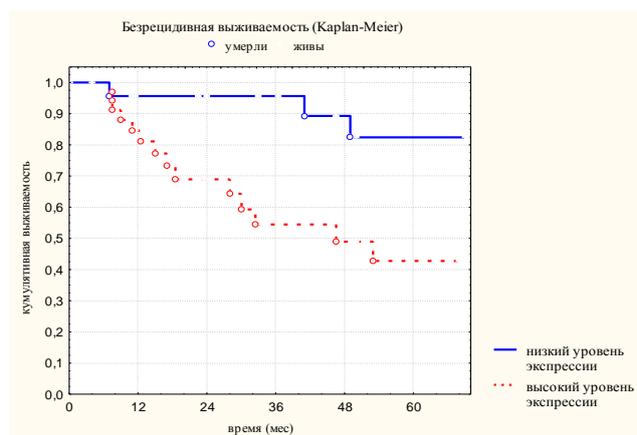
Медина безрецидивной выживаемости для пациентов с высоким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ составила 46,8 мес., у группы низкого уровня медиана не достигнута.

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

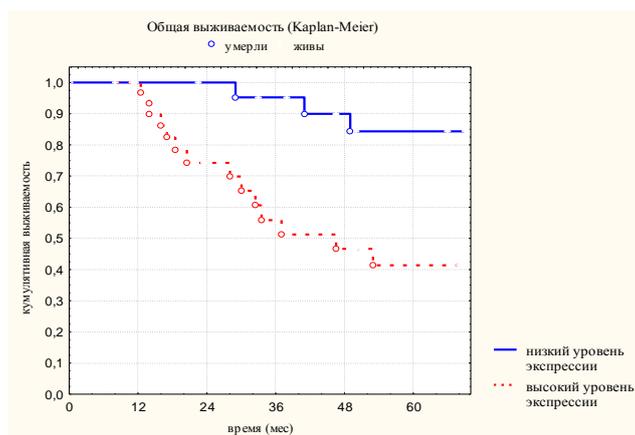
К 3 году наблюдения выживаемость в группе низкого уровня экспрессии  $\beta$  РЭ снизилась до 96,3%, а у больных с высоким уровнем экспрессии выживаемость составила 56,0%. Разница, статистически достоверная, достигает 40,3%, а отношение показателей групп приближается к 1:1,75 ( $p=0,003$ ).

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



**Рисунок 12** — 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.

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

При анализе рисунка 13 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 ( $p=0,03$ ).

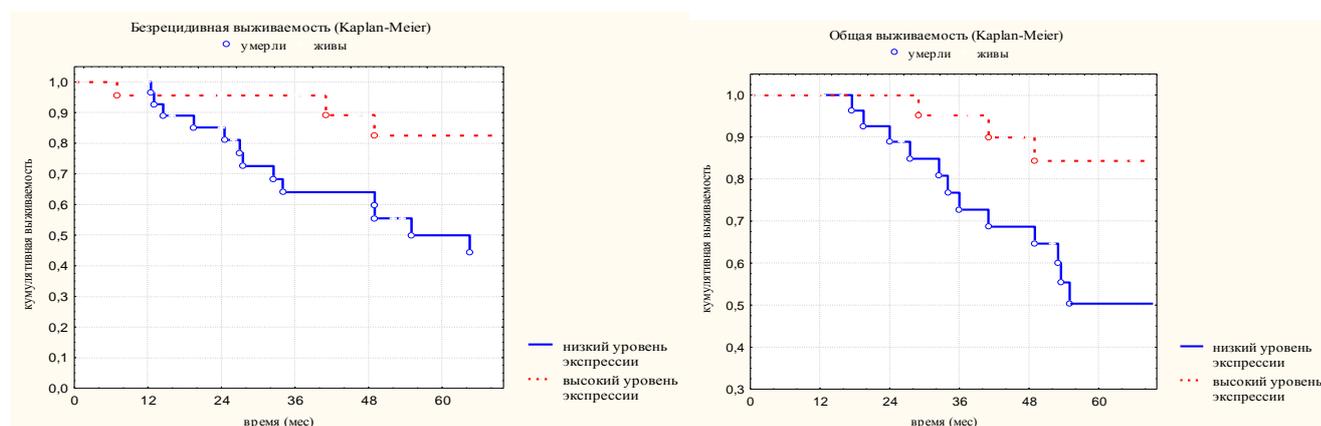
Затем показатель безрецидивной выживаемости в группе высокого уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ к 5 году становится равным 82,3%. В группе больных низкого уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ на сроке наблюдения 5 лет без признаков прогрессирования пережили 50,1%. Разница показателей также оказалась статистически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

Анализ общей выживаемости пациентов с низким уровнем экспрессии  $\beta$  в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ представлен на рисунке 14, 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 13** — Безрецидивная выживаемость пациентов с низким уровнем экспрессии  $\beta$  РЭ в зависимости от уровня экспрессии  $\alpha$  РЭ.

**Рисунок 14** — 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.

## ВЫВОДЫ

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

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

2. РЭ  $\beta$  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 РЭ  $\beta$  у мужчин с плоскоклеточным местно-распространенным раком легкого может рассматриваться как потенциальная мишень для антиэстрогеновой терапии.

3. РЭ  $\beta$  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 РЭ  $\alpha$  у больных самостоятельно без учета РЭ  $\beta$  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 РЭ  $\beta$  в сочетании с высоким уровнем экспрессии РЭ  $\alpha$ , 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Новиков, Д.В.** Влияние на прогноз ЭРα в опухолевых клетках у пациентов, радикально оперированных по поводу немелкоклеточного рака легкого. / Д.В. Новиков, Б.Е. Полоцкий, Т.А. Богуш, М.М. Давыдов, Б.Б. Ахмедов, Л.Е. Ротобельская // Современная Онкология. – 2018. – Т. 20. – №3. – С. 43-50
2. **Новиков, Д.В.** ЭРβ в опухолевых клетках у мужчин, радикально оперированных по поводу рака легкого как прогностический фактор и потенциальная мишень антиэстрогеновой терапии / Д.В. Новиков, Б.Е. Полоцкий, Т.А. Богуш, М.М. Давыдов, Б.Б. Ахмедов, Л.Е. Ротобельская // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 1 – № 15. – С. 25-31