

М.И. Давыдов, Т.А. Богуш, Б.Е. Полоцкий, С.А. Тюляндин

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАОН, Москва

## Эстрогеновые рецепторы $\beta$ — новая мишень в терапии немелкоклеточного рака легкого

*Обзор данных литературы об экспрессии разных типов эстрогеновых рецепторов ( $\alpha$  и  $\beta$ ) в клетках немелкоклеточного рака легкого, их участии в реализации эффектов эстрогенов и антиэстрогенов, влиянии эстрогенов и антиэстрогенов на возникновение и прогрессию злокачественных опухолей легких у животных и человека. Проанализированы причины неоднозначности данных литературы о частоте экспрессии  $\beta$  в ткани немелкоклеточного рака легкого. Представлены результаты собственных исследований авторов по количественной оценке экспрессии  $\beta$  в опухолевой ткани пациентов с немелкоклеточным раком легкого (79 мужчин и 22 женщины). Показано повышение уровня экспрессии и частоты встречаемости опухолей с высоким уровнем  $\beta$  в группе больных с аденокарциномой легкого независимо от статуса курения и пола пациентов. Сформулирована стратегия применения антиэстрогенов, в частности тамоксифена, при лечении немелкоклеточного рака легкого. Авторы полагают, что есть все основания рассчитывать на сходный с раком молочной железы положительный эффект тамоксифена при его адъювантном применении у больных с  $\beta$ -положительными опухолями в качестве самостоятельного средства, а также в ходе и после завершения химиотерапии.*

**Ключевые слова:** эстрогеновые рецепторы  $\alpha$  и  $\beta$ , немелкоклеточный рак легкого, антиэстрогены, тамоксифен, адъювантная терапия.

16

Широкое распространение рака легкого, неудовлетворительные результаты химиотерапии и высокая летальность при этом заболевании делают необходимым поиск новых патогенетически обоснованных стратегий его лечения. К настоящему времени накоплено достаточно данных, которые свидетельствуют о вовлечении эстрогенов в патогенез рака легкого. Согласно эпидемиологическим наблюдениям, прослеживаются половые различия в заболеваемости тем или иным морфологическим вариантом рака легкого. Плоскоклеточный рак ассоциирован с курением и является преобладающим типом среди мужчин, в то время как развитие аденокарциномы, чаще встречающейся у женщин, в наименьшей степени связано с курением [1–3].

Эстрогеновые рецепторы ( $\alpha$ ) являются важнейшей клеточной мишенью, воздействуя на которую можно не только контролировать процессы канцерогенеза, но и подавлять рост опухолевых клеток. Блестящим под-

тверждением служит результат многолетнего (с начала 1970-х годов) применения тамоксифена у больных раком молочной железы (РМЖ) с положительным статусом  $\alpha$ . Препарат эффективен в адъювантном режиме и позволяет значительно улучшить отдаленные результаты хирургического лечения, снижая риск рецидива заболевания и смертность больных. Его противоопухолевое действие связано в первую очередь со способностью селективно блокировать  $\alpha$ , присутствующие в опухолевых клетках большинства больных РМЖ. Отсюда и постоянный интерес к антиэстрогенной терапии этих злокачественных новообразований.

Ситуация постепенно начала меняться с 1996 г., когда был открыт новый тип эстрогеновых рецепторов — бета ( $\beta$ ). После этого  $\beta$ , статус которых определяли в опухолях молочной железы, были названы эстрогеновыми рецепторами альфа ( $\alpha$ ). Что касается  $\beta$ , то к настоящему времени они выявлены в опухолях разных

M.I. Davidov, T.A. Bogush, B.E. Polotskiy, S.A. Tylyandin

Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian oncological scientific centre» RAMS, Moscow

## Estrogen receptors $\beta$ — new target in cellular lung cancer treatment

*Literature review upon various types of estrogen receptors expression (type  $\alpha$  and  $\beta$ ) in the cells of cellular lung cancer, their participation in estrogen and antiestrogen effects implementation, influence of estrogens and antiestrogens on occurrence and progression of malignant lung tumors in animals and humans. Were analyzed reasons of data ambiguity on type  $\beta$  estrogen receptors ( $\beta$ ) expression frequency. The results of authors own research in quantitative assessment of  $\beta$  expression in tumor tissue of patients with cellular lung cancer (79 male and 22 female patients are presented in this article. An increase in expression rate and incidence of tumors with high  $\beta$  level has been shown in patients with lung adenocarcinoma regardless of smoking status or gender. A new strategy of antiestrogen use, especially tamoxifen, has been formulated for cellular lung cancer treatment. Authors believe in a positive effect of adjuvant treatment with tamoxifen in patients with  $\beta$ -positive cellular lung cancer used independently or during and after the chemotherapy, by analogy with breast cancer patients.*

**Key words:** estrogen receptors  $\alpha$  and  $\beta$ , cellular lung cancer, antiestrogens, tamoxifen, adjuvant treatment.

локализаций, которые ранее считались ЭР-негативными, включая злокачественные новообразования толстой кишки, пищевода, желудка, легкого, головного мозга, предстательной железы, поджелудочной железы [4].

В настоящем обзоре рассмотрены данные литературы, а также собственные наблюдения за ролью ЭР в патогенезе немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), сформулирована стратегия возможного таргетного применения антиэстрогенов в терапии этого тяжелого по течению и исходу заболевания.

### Экспрессия эстрогеновых рецепторов в ткани немелкоклеточного рака легкого и реализация эффектов эстрогенов и антиэстрогенов

Преобладающим подтипом ЭР в клетках НМРЛ человека *in vitro* являются ЭРβ, в то время как уровень ЭРα в разных культурах варьирует. Так, экспрессия мРНК ЭРα была выявлена в 4 из 15 клеточных линий НМРЛ, тогда как положительный статус ЭРβ имели все культуры [5]. По результатам других работ, ЭРα не определялись ни в одной культуре НМРЛ, тогда как экспрессия ЭРβ обнаружена во всех образцах [6, 7].

По данным ряда исследований, 17β-эстрадиол стимулирует деление клеток НМРЛ *in vitro*, усиливает экспрессию ряда генов, ассоциированных с прогрессией опухолей, повышает секрецию VEGF, а также быструю активацию MAPK, Akt и CREB путем их фосфорилирования [5–13].

Эффекты 17β-эстрадиола блокируются антагонистами ЭР. Так, в культурах клеток НМРЛ человека, экспрессирующих ЭРα и ЭРβ, тамоксифен подавляет стимуляцию пролиферации клеток эстрогеном [5]. Антиэстроген фулвестрант подавляет рост клеток [13], уменьшает экспрессию генов E-кадгерина и ингибитора дифференцировки 2 в культурах НМРЛ человека [6]. При воздействии фулвестранта отмечено и подавление стимулированного эстрадиолом роста ксенографтов НМРЛ человека у мышей [10].

Большинство опубликованных работ не содержит сведений о половой принадлежности пациентов, из опухолей которых были получены клеточные культуры [5–8, 10–13]. Тем не менее, при исследовании нескольких клеточных линий аденокарциномы легкого были выявлены половые различия: эстрадиол стимулировал пролиферацию только в клеточных линиях, полученных из опухолей женщин, но не мужчин, и только в этих клетках антиэстрогены подавляли пролиферацию. В клеточных линиях аденокарциномы легкого мужчин ни эстрадиол, ни антагонисты ЭР влияния на пролиферацию клеток не оказывали [14].

В настоящее время пристальному изучению подвергается феномен взаимодействия сигнальных путей эстрогеновых рецепторов и EGFR. Быстрая трансактивация EGFR относится к негеномным эффектам 17β-эстрадиола. Кроме того, *in vitro* под действием эстрогенов экспрессия EGFR уменьшается, а под действием антиэстрогена фулвестранта — возрастает. В то же время экспрессия ЭРβ в клетках НМРЛ падает в ответ на воздействие EGF и повышается под влиянием ингибитора тирозинкиназы гефитиниба. Таким образом, сигнальный путь EGFR активируется при блокаде ЭР-зависимой передачи сигнала, и наоборот [11]. Исследования, проведенные на клеточных линиях НМРЛ человека, показали, что фулвестрант и ингибиторы тирозинкиназы гефитиниб [10, 11], эрлотиниб [12] и вандетаниб [15] при совместном применении оказывают аддитивный эффект

в подавлении клеточной пролиферации, в активации апоптоза [11], снижении секреции VEGF [10] и уменьшении размеров ксенографтов НМРЛ человека [11, 12, 15]. Увеличение цитотоксичности и активации апоптоза в культурах клеток аденокарциномы легкого человека отмечено и при совместном применении гефитиниба с тамоксифеном [16].

Эти исследования стали основанием для проведения клинических испытаний комбинаций антиэстрогенов и ингибиторов тирозинкиназы EGFR. Результаты первых из них уже опубликованы и выглядят многообещающими (см. ниже).

### Влияние эстрогенов на возникновение и прогрессию злокачественных опухолей легкого у животных и человека

В экспериментах на животных показано, что ткань легкого является гормонально зависимой. Трансгенные мыши, в геном которых была встроена ERE-содержащая конструкция с репортерным геном люциферазы, продемонстрировали пятикратное увеличение люциферазной активности в легком в ответ на введение эстрадиола [17]. На модели канцерогенеза в легких, индуцированного у трансгенных мышей активацией онкогенной формы K-ras и делецией гена-супрессора *Tp53*, показано, что у самок, не подвергавшихся овариэктомии, опухоли были большего объема и степени злокачественности по сравнению с самками после овариэктомии и самцами. Введение эстрадиола приводило к повышению пролиферативной активности опухолевых клеток, увеличению объема и количества опухолей у животных обоего пола по сравнению с контрольной группой при одинаковом сроке наблюдения [18].

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 [19]. Результаты другого исследования подтвердили эти данные и показали, что гормонозаместительная терапия эстрогенами ухудшает показатели выживаемости у женщин, больных раком легкого [20].

С другой стороны, недавно опубликованы данные о том, что при адьювантной терапии рака молочной железы антиэстрогенами (в большинстве случаев применялся тамоксифен) значительно снижается риск развития метастатического рака легкого. Более того, снижается смертность от рака легкого, возникшего у больных раком молочной железы на фоне приема антиэстрогенов [21]. В совокупности эти данные [19–21] неоспоримо свидетельствуют о вовлечении эстрогенов в патогенез рака легкого у человека.

В настоящее время у больных НМРЛ проводятся клинические испытания эффективности терапии, включающей антиэстрогены. В пилотном исследовании комбинации гефитиниба с фулвестрантом у женщин в постменопаузе с НМРЛ III–IV стадии выявлена зависимость эффективности лечения от выраженности экспрессии в опухоли ЭРβ. Общая выживаемость больных при выявлении ЭРβ не менее чем в 60% клеток составила в среднем 66 нед, тогда как при экспрессии ЭРβ менее чем в 60% опухолевых клеток — 21 нед [22].

### Экспрессия эстрогеновых рецепторов в ткани немелкоклеточного рака легкого

Сведения о содержании ЭР $\alpha$  в опухолевой ткани НМРЛ противоречивы: по разным данным, ЭР $\alpha$ -позитивными являются от 0 до 75% опухолей [7, 10, 13, 23–37].

Анализ литературы, посвященной экспрессии ЭР $\beta$  в ткани НМРЛ, также не обнаруживает полного единообразия данных, хотя в целом ЭР $\beta$  являются преобладающим подтипом эстрогеновых рецепторов в опухолевой ткани [5, 24, 25, 33, 37, 38]. В клетках ЭР $\beta$  располагаются как внутри, так и вне ядра. По данным многих работ, местом преимущественной локализации является ядро [9, 13, 23, 25, 26, 33], хотя некоторые исследователи наблюдали приблизительно равномерное распределение ядерных и цитоплазматических рецепторов [12, 24], а отдельные работы свидетельствуют о преобладании ЭР $\beta$  в цитоплазме [7]. Экспрессия ядерных ЭР $\beta$  обнаруживается в 31–84% случаев НМРЛ [7, 12, 13, 23, 24, 35, 37, 39], цитоплазматических — в 10–100% образцов опухолевой ткани [7, 12, 23, 24, 37]. В среднем (без детализации внутриклеточной локализации) ЭР $\beta$  выявляются в 60–80% опухолей [12, 13, 15, 23–26, 33, 35, 37, 39].

Как правило, между рецепторным статусом опухоли и ее гистологическим типом не прослеживается статистически достоверной корреляции [23–25, 33, 40, 41]. Однако некоторые авторы указывают на большую частоту выявления ЭР $\alpha$  [37] и ЭР $\beta$  [13, 35, 37] в ткани аденокарцином, чем плоскоклеточного рака легкого.

По результатам большинства исследований, частота экспрессии и внутриклеточная локализация ЭР в ткани НМРЛ не коррелирует с полом больных [5, 26, 29, 41]. Тем не менее, в одной из работ показана большая встречаемость мРНК ЭР $\alpha$  в опухолевой ткани у женщин по сравнению с мужчинами — в 85 и 15% случаев, соответственно [27], а в другой — более частое выявление ядерной локализации ЭР $\alpha$  в опухолях женщин по сравнению с мужчинами [37].

Что касается ЭР $\beta$ , то по одним данным, частота экспрессии ЭР $\beta$  в ткани НМРЛ не зависит от пола [5, 23, 26, 27, 39], по другим — преобладает у женщин [25, 33, 35, 37] или, напротив, — ЭР $\beta$  чаще экспрессируются в опухолях у мужчин [24].

Несмотря на то, что ЭР являются мишенью пролиферативного стимула эстрогенов, их экспрессия в опухоли изредка прогнозирует менее агрессивное течение болезни. Этот «неожиданный» факт имеет достаточно строгое объяснение для положительного прогностического значения статуса ЭР $\alpha$  РМЖ. При этом заболевании экспрессия ЭР $\alpha$  коррелирует с другими факторами, определяющими благоприятный прогноз: пожилым возрастом, низкой степенью гистологической злокачественности, низким содержанием клеток в S-фракции, низким пролиферативным индексом. Вероятно, в отношении НМРЛ аналогичные корреляции реализуются для статуса ЭР $\beta$ . В частности, установлено, что высокий уровень экспрессии ЭР $\beta$  характерен для НМРЛ с высокой степенью дифференцировки [35, 39], тогда как ЭР $\alpha$  чаще выявляются в низко- и умеренно дифференцированных опухолях [36]. Экспрессия ЭР $\beta$  в ткани НМРЛ независимо от пола больных прогнозирует более благоприятное течение болезни в сравнении с таковым в группе пациентов, в опухолях которых ЭР $\beta$  не выявляются [25, 26, 33, 36], хотя некоторые авторы отмечают такую закономерность только среди пациентов мужского пола [23, 24].

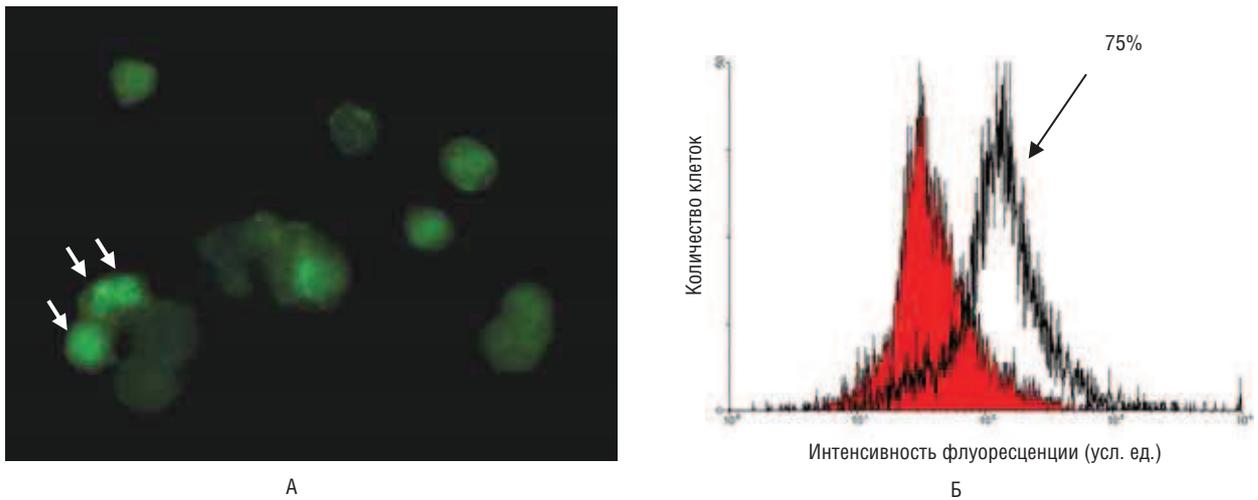
Напротив, экспрессия в опухоли ЭР $\alpha$  является фактором, ухудшающим прогноз НМРЛ [26, 36, 37]. Наименьшую общую выживаемость имеют пациенты с фенотипом НМРЛ ЭР $\alpha$  (+) ЭР $\beta$  (-) [26].

Установлено также, что экспрессия ЭР $\alpha$  в аденокарциномах легкого коррелирует с наличием мутации тирозинкиназного домена EGFR в экзонах 18–21 [37], а одновременная гиперэкспрессия ЭР $\alpha$  и EGFR является независимым фактором плохого прогноза [36]. Это клиническое подтверждение экспериментального факта кооперации сигнальных путей эстрогеновых рецепторов и EGFR, о которой упоминалось выше.

Оценивая результаты исследования экспрессии ЭР в ткани НМРЛ, прежде всего следует отметить их частую неоднозначность. Важнейшей причиной этого, наряду с прочими (например, малочисленные группы сравнения), мы считаем отсутствие адекватной количественной методики оценки экспрессии ЭР $\beta$ . Для определения уровня экспрессии ЭР наиболее часто применяется полуколичественный метод иммуногистохимии. Использование селективных моноклональных антител позволяет с высокой точностью установить наличие ЭР в исследуемой ткани. Однако осуществляемая визуально количественная оценка доли клеток, содержащих рецепторы, является субъективной. В отдельных работах в качестве альтернативы иммуногистохимии для определения ЭР применяют обратнотранскриптазную полимеразную цепную реакцию. Но уровень мРНК, обнаруживаемый таким способом, не всегда соответствует уровню рецептора в клетке, так как на формирование белка из мРНК оказывают влияние различные трансляционные факторы, постсинтетическая модификация и белковая деградация. Еще менее количественными являются биохимический метод и вестерн-блоттинг. Первый сводится к определению уровня ЭР в гомогенате клеток на основании связывания рецепторов и продуктов их деградации с лигандом, а второй — к детекции ЭР по связыванию со специфическими антителами в тотальной белковой фракции, полученной из анализируемых клеток.

Мы провели оценку ЭР $\beta$  в ткани НМРЛ, используя разработанный и запатентованный метод иммунофлуоресцентного анализа с помощью проточной цитофлуориметрии [42]. Метод позволяет строго количественно оценить не только частоту экспрессии ЭР $\beta$ , то есть количество клеток, экспрессирующих этот маркер в исследуемой опухоли, но и интенсивность экспрессии в каждой клетке. Результаты флуоресцентного окрашивания клеток референсной культуры РМЖ MCF7 представлены на рис. 1. На фотографии (А) видно, что специфическое флуоресцентное свечение ЭР $\beta$  в каждой клетке неравномерно распределено между областью ядра и цитоплазмой: одни клетки с ярко флуоресцирующими ядрами, другие — с ярким свечением только цитоплазмы или цитоплазмы и ядра. Таким образом, в одних клетках ЭР $\beta$  в основном локализуется в ядре, в других — в цитоплазме, в третьих — и в цитоплазме, и в ядре, то есть определенно видна гетерогенность популяции опухолевых клеток по внутриклеточной локализации ЭР $\beta$ .

На рис. 1Б представлено наложение гистограмм распределения клеток по интенсивности флуоресценции: красная — интенсивность флуоресценции изотипического контроля, прозрачная — после инкубации с антителами к ЭР $\beta$  (мышинные моноклональные антитела, клон 14C8, Abcam) и вторичными конъюгированными с флуоресцентным красителем FITC (козы поликлональные антитела, F2772, Sigma). Стрелкой указано количество специфически флуоресцирующих клеток, экспрессиру-



**Рис. 1.** Иммунофлуоресцентная оценка эстрогеновых рецепторов  $\beta$  в клетках культуры рака молочной железы линии MCF7  
*Примечание.* На рис. А представлена фотография клеток MCF7 после взаимодействия с моноклональными антителами к ЭР $\beta$ . Зеленая флуоресценция — краситель FITC, конъюгированный с вторичными антителами. Стрелками отмечены клетки с интенсивно окрашенным ядром. Изображения получены при увеличении объектива  $\times 63$ , окуляра —  $\times 10$ .

ющих ЭР $\beta$  (количество клеток с флуоресценцией выше изотипического контроля — мышинных моноклональных антител IgG2a, клон MG2a-53, Abcam), рассчитанное методом Колмогорова–Смирнова.

Гетерогенность популяции клеток выявляется и по показателю интенсивности экспрессии ЭР $\beta$  в каждой клетке, что отчетливо демонстрируют гистограммы распределения клеток в зависимости от интенсивности флуоресцентного окрашивания. При этом количество клеток, экспрессирующих ЭР $\beta$ , строго количественно выявляется по числу клеток, флуоресценция которых превышает флуоресценцию изотипического контроля. Для культуры клеток линии MCF7 этот показатель составил 75%. Следовательно, при исследовании опухолей с помощью разработанной методики количественно (суммарно) оценивался уровень экспрессии как ядерных, так и цитоплазматических ЭР $\beta$ .

Согласно результатам изучения образцов НМРЛ у 101 больного (79 мужчин и 22 женщины), экспрессия ЭР $\beta$  выявляется более чем у 80% пациентов. Частота экспрессии ЭР $\beta$  (медиана количества специфически окрашенных клеток) в опухолях пациентов женского пола в 1,7 раз превышает показатель у мужчин — 50 против 30% ( $p=0,01$ ). В то же время интенсивность экспрессии ЭР $\beta$  в опухолевых клетках была одинаковой у больных разного пола ( $p=0,12$ ).

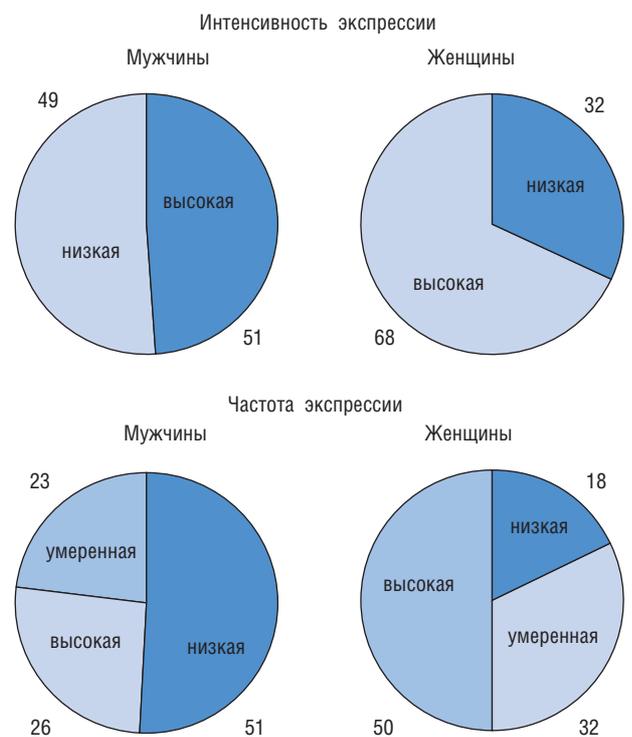
Существенные половые различия выявлены при сравнении распределения больных в зависимости от частоты встречаемости опухолей с разным уровнем экспрессии ЭР $\beta$  (рис. 2).

Опухоли с экспрессией ЭР $\beta$  менее 30% клеток отнесены в группу с низким уровнем ЭР $\beta$ . При выявлении ЭР $\beta$  в 30–49 или 50% и большем количестве клеток — в группу с умеренной и высокой экспрессией ЭР $\beta$ , соответственно. Согласно полученным данным, опухоли с низкой частотой экспрессии ЭР $\beta$  выявлены у пациентов женского пола только в 18%, а у мужчин — в 51% случаев. В то же время опухоли с высокой частотой экспрессии ЭР $\beta$  выявлены у пациентов женского пола в 50%, а у мужчин — только в 23% случаев.

Таким образом, в ткани НМРЛ у женщин уровень ЭР $\beta$  значительно выше, чем у мужчин. При этом число

опухолей с высокой экспрессией у пациентов женского пола более чем в 2 раза превышает показатель в группе мужчин, а количество опухолей с низким уровнем экспрессии ЭР $\beta$ , наоборот, почти втрое меньше.

Тем не менее, полученные результаты не позволяют утверждать, что именно пол является причиной различий в экспрессии ЭР $\beta$  между группами пациентов мужского и женского пола. Группы кардинально различаются



**Рис. 2.** Распределение больных мужского и женского пола в зависимости от частоты и интенсивности экспрессии эстрогеновых рецепторов — в ткани немелкоклеточного рака легкого  
*Примечание.* Цифрами на рисунке указано количество опухолей с разной интенсивностью и частотой экспрессии ЭР $\beta$  в % к общему числу пациентов в группе.

чались по наличию в анамнезе курения и морфологическому варианту опухоли. Среди женщин подавляющее число не курили, и у большинства была диагностирована аденокарцинома. В то же время практически все мужчины были курильщиками с плоскоклеточным раком легкого. Мы попытались выявить факторы, влияющие на статус ЭРβ в ткани НМРЛ, проведя сравнительный анализ экспрессии ЭРβ в ткани НМРЛ в подгруппах пациентов, отличающихся лишь по одному показателю (табл. 1).

При сравнении групп некурящих мужчин и женщин с аденокарциномой половых различий в частоте экспрессии ЭРβ и встречаемости опухолей с различным уровнем экспрессии ЭРβ не выявлено ( $p=0,53$ ). Одинаковыми по оцененным показателям оказались группы мужчин с плоскоклеточным раком легкого — курильщики и некурящие, а также группы мужчин с аденокарциномой легкого — курильщики и некурящие ( $p=0,49$  и  $p=0,56$ , соответственно). В то же время частота экспрессии ЭРβ и частота встречаемости опухолей с различным уровнем экспрессии ЭРβ в группе некурящих мужчин с аденокарциномой были выше ( $p=0,02$ ), чем у пациентов мужского пола с плоскоклеточным раком легкого. Медиана частоты экспрессии ЭРβ в ткани аденокарциномы была более чем в 1,5 раза выше по сравнению с плоскоклеточным раком (46 против 28%). Количество опухолей с высоким уровнем экспрессии ЭРβ было в 3 раза выше (42 против 14%) и, наоборот, с низким уровнем экспрессии ЭРβ — почти в 2 раза ниже в группе с аденокарциномой по сравнению с плоскоклеточным раком (31 против 57%). Согласно полученным данным, можно утверждать, что только гистологический тип опухоли (аденокарцинома) ассоциирован с выраженной экспрессией ЭРβ. Половая принадлежность пациента и статус курения не оказывают влияния на этот важнейший клеточный параметр. Таким образом, факт, что НМРЛ у женщин характеризуется значительно более выраженной экспрессией ЭРβ по сравнению с мужчи-

нами, есть отражение того, что преобладающим морфологическим вариантом НМРЛ у пациенток женского пола является аденокарцинома.

### Заключение

Анализ данных литературы позволяет заключить, что эстрогены играют важную роль в патогенезе НМРЛ. Стимуляция пролиферации клеток НМРЛ под воздействием эстрогенов так же, как и ингибирование антиэстрогенами, реализуется только в клетках с экспрессией ЭР. В целом, ситуация аналогична РМЖ с той лишь разницей, что в клетках НМРЛ более чем в половине случаев экспрессируются не ЭР $\alpha$ , а ЭР $\beta$ . Именно ЭР $\beta$  принадлежит ключевая роль в индукции пролиферации в ответ на воздействие эстрогенов, при этом ЭР $\beta$  являются прогностическим маркером благоприятного течения НМРЛ. С таким представлением согласуется, в частности, выявленное нами большее число аденокарцином легкого с высоким уровнем ЭР $\beta$  у женщин, для которых характерно более благоприятное течение и исход заболевания по сравнению мужчинами.

Почему же, несмотря на приведенные выше факты, статус ЭР оценивается только в опухолях молочной железы? Почему не проводится лечение ЭР $\beta$ -положительного НМРЛ антиэстрогенами, например тамоксифеном, который одинаково эффективно взаимодействует с разными типами эстрогеновых рецепторов, на протяжении более 40 лет остается «золотым стандартом» гормонального лечения рака молочной железы и экономически доступен любому пациенту?

Нам представляется, что главной причиной этого является увлечение созданием и оценкой эффективности новых противоопухолевых препаратов. Часть из них, по существу, является воссозданием классических лекарств с минимальными модификациями. Другие относятся к так называемым таргетным препаратам, которые

20

**Таблица 1.** Характеристика статуса ЭРβ в ткани НМРЛ у больных разного пола и разным статусом курения и морфологическим вариантом опухоли

Группы сравнения	Частота экспрессии ЭРβ*, %		P***	Частота встречаемости различных уровней экспрессии ЭРβ**, %		
	Медиана	Границы 95% ДИ		низкий	умеренный	высокий
<b>Аденокарцинома, не курят</b>						
Мужчины	50	10–65	0,53	17	33	50
Женщины	51	39–61		6	35	59
<b>Мужчины, плоскоклеточный рак</b>						
Курильщики	28	22–32	0,49	61	27	12
Не курят	33	11–55		50	38	12
<b>Мужчины, аденокарцинома</b>						
Курильщики	45	23–55	0,56	35	25	40
Не курят	50	10–65		17	33	50
<b>Мужчины, не курят</b>						
Плоскоклеточный рак	28	11–60	0,02	57	30	13
Аденокарцинома	46	27–55		31	27	42

*Примечание.*

\* – частота экспрессии – количество клеток, экспрессирующих ЭРβ в каждой из исследуемых опухолей,

\*\* – частота встречаемости различных уровней экспрессии ЭРβ – количество опухолей с конкретным (низким, умеренным или высоким) уровнем экспрессии ЭРβ в группе обследованных больных,

\*\*\* – для оценки статистической значимости различий между попарно сравниваемыми группами использовали U-критерий Манна-Уитни. Выбранный критерий статистической значимости обнаруженных различий между выборками:  $p < 0,05$ .

изготавливаются с намерением контролировать рост опухоли, избирательно воздействуя на одну из биологически важных клеточных мишеней.

Не давая оценки эффективности конкретных лекарств, созданных в русле этих направлений, отметим более чем скромные результаты, несмотря на огромные средства, которые вкладываются в их развитие. При этом исследования по разработке подходов к персонализации и расширению показаний к применению используемых в клинике противоопухолевых препаратов практически остановлены, хотя эффективность многих лекарств еще не исчерпана. Отмена «привилегированного» положения РМЖ и введение в клиническую практику обязательной оценки статуса ЭР в опухолях разных локализаций, и в первую очередь НМРЛ, позволит расширить показания к использованию антиэстрогенов. При этом чрезвычайно важно проводить дифференцированную оценку ЭР $\alpha$  и ЭР $\beta$ , поскольку последствия блокирования разных типов эстрогеновых рецепторов различны. При взаимодействии антиэстрогенов с ЭР $\beta$  реализуется только антагонистический эффект, тогда как воздействие на ЭР $\alpha$  сопровождается и агонистическими проявлениями [43]. Более того, прогностическая значимость разных типов рецепторов при оценке агрессивности течения НМРЛ различна. Экспрессия ЭР $\beta$  в опухолевой ткани прогнозирует более благоприятное течение болезни в сравнении с опухолями, в которых ЭР $\beta$  отсутствуют [25, 26]. Напротив, наличие в опухолевой ткани ЭР $\alpha$  является фактором, ухудшающим прогноз НМРЛ [26, 36].

Рассматривая перспективы применения антиэстрогенов для лечения НМРЛ, считаем, что есть все основания рассчитывать на сходный с РМЖ положительный эффект тамоксифена при его адьювантном применении

у больных с ЭР $\beta$ -положительными опухолями в качестве самостоятельного средства, а также в ходе и после завершения химиотерапии. Такую группу могут составить больные НМРЛ с высоким уровнем экспрессии ЭР $\beta$  в опухолевой ткани. По нашим данным, это около половины пациентов женского пола и  $\approx 25\%$  мужчин.

Что касается необходимости разработки новых патогенетически обоснованных стратегий лечения НМРЛ, она несомненна, поскольку широкое распространение рака легкого, неудовлетворительные результаты химиотерапии и высокая летальность при этом заболевании сохраняются. Идея применения тамоксифена для лечения НМРЛ с положительным статусом ЭР $\beta$  проста по сути и обоснована в экспериментально-клинических исследованиях. Согласно современным представлениям, тамоксифен является не только первым таргетным препаратом с доказанной клинической и профилактической эффективностью, но и мультитаргетным препаратом, который влияет на активность многих клеточных мишеней сигнального пролиферации, ассоциированных с сигнальными путями ЭР. Именно поэтому чрезвычайно важно проводить строгий отбор больных по наличию в опухоли мишеней, на которые планируется воздействие тамоксифена. Имея в виду блокирование ЭР при лечении НМРЛ, необходим отбор пациентов с высоким уровнем экспрессии в опухоли ЭР $\beta$ . В настоящее время РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН имеет безусловный методический и интеллектуальный приоритет в разработке стратегии антиэстрогенной терапии опухолей, отличных от РМЖ, в частности НМРЛ.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 10-04-00551-а.

## REFERENCES

- Brownson R.C., Chang J.C., Davis J.R. Gender and histologic type variations in smoking-related risk of lung cancer. *Epidemiology*. 1992; 3 (1): 61–64.
- Radzikowska E., Glaz P., Roszkowski K. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20561 cases. *Ann. Oncol.* 2002; 13 (7): 1087–1093.
- Siegfried J.M. Women and lung cancer: does oestrogen play a role? *Lancet Oncol.* 2001; 2 (8): 506–513.
- Bogush T.A., Dudko E.A., Beme A.A. i dr. `Ekspressiya` estrogenovyh receptorov v opuholyah, otlichnyh ot raka molochnoj zhelezy. *Antibiotiki i himioterapiya*. 2009; 54 (7-8): 41-49.
- Mollerup S., Jorgensen K., Berge G., Haugen A. Expression of estrogen receptors alpha and beta in human lung tissue and cell lines. *Lung Cancer*. 2002; 37 (2): 153–159.
- Hershberger P.A., Vasquez A.C., Kanterewicz B. et al. Regulation of endogenous gene expression in human non-small cell lung cancer cells by estrogen receptor ligands. *Cancer Res*. 2005; 65 (4): 1598–1605.
- Zhang G., Liu X., Farkas A.M. et al. Estrogen receptor beta functions through nongenomic mechanisms in lung cancer cells. *Mol. Endocrinol.* 2009; 23 (2): 146–156.
- Jarzynka M.J., Guo P., Bar-Joseph I. et al. Estradiol and nicotine exposure enhances A549 bronchioloalveolar carcinoma xenograft growth in mice through the stimulation of angiogenesis. *Int. J. Oncol.* 2006; 28 (2): 337–344.
- Stabile L.P., Gaither Davis A.L., Gubish C.T. et al. Human non-small cell lung tumors and cells derived from normal lung express both estrogen receptor alpha and beta and show biological responses to estrogen. *Cancer Res*. 2002; 62 (7): 2141–2150.
- Pietras R.J., Marquez D.C., Chen H.W. et al. Estrogen and growth factor receptor interactions in human breast and non-small cell lung cancer cells. *Steroids*. 2005; 70 (5–7): 372–381.
- Stabile L.P., Lyker J.S., Gubish C.T. et al. Combined targeting of the estrogen receptor and the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer shows enhanced antiproliferative effects. *Cancer Res*. 2005; 65 (4): 1459–1470.
- Marquez-Garban D.C., Chen H.W., Fishbein M.C. et al. Estrogen receptor signaling pathways in human non-small cell lung cancer. *Steroids*. 2007; 72 (2): 135–143.
- Omoto Y., Kobayashi Y., Nishida K. et al. Expression, function, and clinical implications of the estrogen receptor beta in human lung cancers. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 285 (2): 340–347.
- Dougherty S.M., Mazhawidza W., Bohn A.R. et al. Gender difference in the activity but not expression of estrogen receptors alpha and beta in human lung adenocarcinoma cells. *Endocr. Relat. Cancer*. 2006; 13 (1): 113–134.
- Marquez-Garban D.C., Chen H.W., Goodglick L. et al. Targeting aromatase and estrogen signaling in human non-small cell lung cancer. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2009; 1155: 194–205.
- Shen H., Yuan Y., Sun J. et al. Combined tamoxifen and gefitinib in non-small cell lung cancer shows antiproliferative effects. *Biomed. Pharmacother.* 2010; 64 (2): 88–92.
- Ciana P., Di Luccio G., Belcredito S. et al. Engineering of a mouse for the in vivo profiling of estrogen receptor activity. *Mol. Endocrinol.* 2001; 15 (7): 1104–1113.
- Hammoud Z., Tan B., Badve S., Bigsby R.M. Estrogen promotes tumor progression in a genetically defined mouse model of lung adenocarcinoma. *Endocr. Relat. Cancer*. 2008; 15 (2): 475–483.

19. Taioli E., Wynder E.L. Re: Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J. Natl. Cancer Inst.* 1994; 86 (11): 869–870.
20. Ganti A.K., Sahnoun A.E., Panwalkar A.W. et al. Hormone replacement therapy is associated with decreased survival in women with lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (1): 59–63.
21. Rapiti E., Verkooyen H.M., Fioretta G. et al. Reduced lung cancer mortality risk among breast cancer patients treated with anti-estrogens. *Cancer Res.* 2009; 69 (Suppl. 24): 493.
22. Traynor A.M., Schiller J.H., Stabile L.P. et al. Pilot study of gefitinib and fulvestrant in the treatment of post-menopausal women with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2009; 64 (1): 51–59.
23. Skov B.G., Fischer B.M., Pappot H. Oestrogen receptor beta over expression in males with non-small cell lung cancer is associated with better survival. *Lung Cancer.* 2008; 59 (1): 88–94.
24. Schwartz A.G., Prysak G.M., Murphy V. et al. Nuclear estrogen receptor beta in lung cancer: expression and survival differences by sex. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11 (20): 7280–7287.
25. Wu C.T., Chang Y.L., Shih J.Y., Lee Y.C. The significance of estrogen receptor beta in 301 surgically treated non-small cell lung cancers. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005; 130 (4): 979–986.
26. Kawai H., Ishii A., Washiya K. et al. Estrogen receptor alpha and beta are prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11(14): 5084–5089.
27. Fasco M.J., Hurteau G.J., Spivack S.D. Gender-dependent expression of alpha and beta estrogen receptors in human nontumor and tumor lung tissue. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2002; 188 (1–2): 125–140.
28. Dabbs D.J., Landreneau R.J., Liu Y. et al. Detection of estrogen receptor by immunohistochemistry in pulmonary adenocarcinoma. *Ann. Thorac. Surg.* 2002; 73 (2): 403–406.
29. Gomez-Fernandez C., Mejias A., Walker G., Nadji M. Immunohistochemical expression of estrogen receptor in adenocarcinomas of the lung: the antibody factor. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2010; 18 (2): 137–141.
30. Radzikowska E., Langfort R., Giedronowicz D. Estrogen and progesterone receptors in non small cell lung cancer patients. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002; 8 (2): 69–73.
31. Lau S.K., Chu P.G., Weiss L.M. Immunohistochemical expression of estrogen receptor in pulmonary adenocarcinoma. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2006; 14 (1): 83–87.
32. Di Nunno L., Larsson L.G., Rinehart J.J., Beissner R.S. Estrogen and progesterone receptors in non-small cell lung cancer in 248 consecutive patients who underwent surgical resection. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2000; 124 (10): 1467–1470.
33. Wu C.T., Chang Y.L., Lee Y.C. Expression of the estrogen receptor beta in 37 surgically treated pulmonary sclerosing hemangiomas in comparison with non-small cell lung carcinomas. *Hum. Pathol.* 2005; 36 (10): 1108–1112.
34. Sica G., Wagner P.L., Altorki N. et al. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in primary pulmonary neuroendocrine tumors. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008; 132 (12): 1889–1895.
35. Ishibashi H., Suzuki T., Suzuki S. et al. Progesterone receptor in non-small cell lung cancer: a potent prognostic factor and possible target for endocrine therapy. *Cancer Res.* 2005; 65 (14): 6450–6458.
36. Kawai H., Ishii A., Washiya K. et al. Combined overexpression of EGFR and estrogen receptor alpha correlates with a poor outcome in lung cancer. *Anticancer Res.* 2005; 25 (6C): 4693–4698.
37. Raso M.G., Behrens C., Herynk M.H. et al. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors identifies a subset of NSCLCs and correlates with EGFR mutation. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15 (17): 5359–5368.
38. Taylor A.H., Al-Azzawi F. Immunolocalisation of oestrogen receptor b in human tissues. *J. Mol. Endocrinol.* 2000; 24 (1): 145–155.
39. Ali G., Donati V., Loggini B. et al. Different estrogen receptor beta expression in distinct histologic subtypes of lung adenocarcinoma. *Hum. Pathol.* 2008; 39 (10): 1465–1473.
40. Yang M.H. Estrogen receptor in female lung carcinoma. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 1992; 15 (3): 138–140, 189.
41. Canver C.C., Memoli V.A., Vanderveer P.L. et al. Sex hormone receptors in non-small-cell lung cancer in human beings. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994; 108 (1): 153–157.
42. Bogush T.A., Shaturova A.S., Dudko E.A. i dr. Sposob immunofluorescentnogo analiza `estrogenovykh receptorov — v solidnykh opuholyakh cheloveka. *Reshenie o vydache patenta na izobrenie ot 04.04.2011, zayavka № 2010131313/15(044351) ot 27.07.10.*
43. Barkhem T., Carlsson B., Nilsson Y. et al. Differential response of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta to partial estrogen agonists/antagonists. *Mol. Pharmacol.* 1998; 54 (1): 105–112.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Богущ Татьяна Анатольевна**, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая лабораторией медицинской химии Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина РАМН  
**Полоцкий Борис Евсеевич**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина РАМН  
**Тюляндин Сергей Алексеевич**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения клинической фармакологии и химиотерапии Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина РАМН  
**Давыдов Михаил Иванович**, доктор медицинских наук, академик РАН и РАМН, профессор, директор Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина РАМН  
**Адрес:** 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24  
**Тел./факс:** (495) 932-85-68  
**E-mail:** bogush@orc.ru