

Молекулярная характеристика ткани немелкоклеточного рака лёгкого по количественным показателям экспрессии прогестероновых рецепторов

*И. П. РОМАНОВ¹, Т. А. БОГУШ¹, А. М. ЩЕРБАКОВ¹, А. А. АЛИМОВ², Е. А. БОГУШ³,
А. Б. РАВЧЕЕВА¹, А. ЛИ¹, В. С. КОСОРУКОВ¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н. П. Бочкова», Москва, Россия

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Актуальность. Прогестероновые рецепторы (ПР) являются регуляторами клеточной пролиферации и потому могут рассматриваться как мишень таргетных препаратов в терапии онкологических заболеваний. При этом количественная оценка экспрессии ПР в ткани немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ), которая до сих пор не была проведена в других работах, позволит определить перспективность применения модуляторов ПР для лечения данного заболевания и выявить потенциальную категорию наиболее восприимчивых к данным препаратам пациентов. **Цель исследования.** Охарактеризовать ткань НМРЛ по количественным показателям экспрессии ПР и определить корреляцию клинически значимых характеристик пациентов и клинико-морфологических параметров опухоли НМРЛ с уровнем экспрессии ПР для оценки перспективности применения модуляторов ПР в терапии данного заболевания. **Методы.** Проведена оценка экспрессии ПР в 130 хирургических образцах НМРЛ иммунофлуоресцентным методом, ассоциированным с проточной цитометрией. Использованы первичные антитела к ПР (NBP2-46388) и вторичные — конъюгированные с DyLight650 (ab98729). **Результаты.** Экспрессия прогестероновых рецепторов выявлена во всех исследованных опухолях, при этом отмечено ненормальное распределение уровня экспрессии маркера ($p=0,01$). Средний уровень экспрессии составил $55,3 \pm 16,2\%$, а медиана — 57% с размахом 70% , что свидетельствует о гетерогенности экспрессии прогестероновых рецепторов в опухолях разных больных. Статистически значимых различий в уровне экспрессии прогестероновых рецепторов в зависимости от гистотипа и стадии немелкоклеточного рака лёгкого, а также от пола пациентов не обнаружено. Вместе с этим уровень экспрессии и частота встречаемости гиперэкспрессии прогестероновых рецепторов ($>67\%$) в опухолях у некурящих пациентов выше, чем у курильщиков ($p \leq 0,02$). **Заключение.** Высокая частота встречаемости и уровень экспрессии прогестероновых рецепторов в ткани немелкоклеточного рака лёгкого указывают на возможную эффективность применения их модуляторов при лечении этого заболевания, особенно у некурящих больных.

Ключевые слова: прогестероновые рецепторы; немелкоклеточный рак лёгкого; проточная цитометрия; модуляторы стероидных рецепторов

Для цитирования: Романов И. П., Богуш Т. А., Щербаков А. М., Алимов А. А., Богуш Е. А., Равчеева А. Б., Ли А., Косоруков В. С. Молекулярная характеристика ткани немелкоклеточного рака лёгкого по количественным показателям экспрессии прогестероновых рецепторов. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (1–2): 29–36. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-29-36>.

Molecular Characteristics of Non-Small Cell Lung Cancer Tissue Based on Quantitative Indicators of Progesterone Receptors Expression

*ILIA P. ROMANOV¹, TATIANA A. BOGUSH¹, ALEXANDER M. SCHERBAKOV¹,
ANDREI A. ALIMOV², ELENA A. BOGUSH³, ANNA B. RAVCHEEVA¹,
ALEXEY LEE¹, VYACHESLAV S. KOSORUKOV¹

¹ N. N. Blokhin Russian Cancer Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Research Centre for Medical Genetics named after Academician N. P. Bockhov, Moscow, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Background. Progesterone receptors (PR) are regulators of cell proliferation and therefore can be considered as an aim for targeted medications in the treatment of oncological diseases. At the same time, a quantitative assessment of PR expression in the tissue of non-small cell lung cancer (NSCLC), which has not yet been carried out in other studies, will determine the possibility of using PR modulators for the treatment of this disease and identify the potential category of patients most susceptible to these drugs. **Purpose.** To characterize NSCLC by quantitative indicators of PR expression and to determine the cor-

*Адрес для корреспонденции: Каширское шоссе, д. 24, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина», г. Москва, Россия, 1154768. E-mail: biosophy@yandex.ru



EDN: ENXOEQ

*Correspondence to: 24 Kashirskoe highway, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Centre, Moscow, 1154768 Russia. E-mail: biosophy@yandex.ru



relation of clinically significant characteristics of patients and clinical and morphological parameters of a NSCLC tumor with the PR expression to assess the possibility of using PR modulators in the treatment of this disease. **Methods.** The PR expression in 130 surgical samples of NSCLC was quantified using an immunofluorescence method associated with flow cytometry. Primary antibodies to PR (NBP2-46388) and secondary antibodies conjugated with DyLight650 (ab98729) were used. **Results.** The expression of progesterone receptors was detected in all the studied tumors; an abnormal distribution of the marker expression level was noted ($P=0.01$). The mean expression level was $55.3 \pm 16.2\%$, and the median was 57% with a range of 70%, which indicates heterogeneity of PR expression in tumors of different patients. There were no statistically significant differences in the level of PR expression depending on the histotype and stage of NSCLC, as well as on the sex of patients. At the same time, the level of expression and the frequency of overexpression of PR ($>67\%$) in tumors in non-smoking patients are higher than in smokers ($P \leq 0.02$). **Conclusion.** The high frequency of occurrence and level of PR expression in NSCLC indicate the possible effectiveness of the use of their modulators in the treatment of this disease, especially in non-smoking patients.

Keywords: progesterone receptors; non-small cell lung cancer; flow cytometry; steroid receptor modulators

For citation: Romanov I. P., Bogush T. A., Scherbakov A. M., Alimov A. A., Bogush E. A., Ravcheeva A. B., Lee A., Kosorukov V. S. Molecular characteristics of non-small cell lung cancer tissue based on quantitative indicators of progesterone receptors expression. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (1–2): 29–36. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-29-36>.

Введение

Несмотря на последние разработки новых таргетных препаратов, выживаемость больных немелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ) остаётся на низком уровне [1]. В связи с этим, поиск новых подходов в терапии НМРЛ является актуальной задачей.

Известно, что рецепторы стероидных гормонов регулируют пролиферацию опухолевых клеток и могут являться мишенями таргетных препаратов [2]. К данной группе маркеров также относятся прогестероновые рецепторы (ПР), вклад которых в течение НМРЛ нередко становится объектом исследований [3]. Однако данные о роли ПР в регуляции клеточного цикла остаются противоречивыми. Так, показано, что воздействие прогестерона на клеточные линии НМРЛ может подавлять [4], стимулировать [5], либо оказывать лишь минимальное воздействие на пролиферацию опухолевых клеток [6]. В то же время ряд исследований указывает на снижение пролиферативной [4, 5, 7, 8] и миграционной [8] активности клеток НМРЛ в результате воздействия блокатора ПР мифепристона. Примечательно, что исследование на мышах со спонтанным раком лёгкого демонстрирует увеличение выживаемости животных при введении мифепристона [9].

Противоречия о роли ПР наблюдаются не только в лабораторных, но и в клинических исследованиях. Так, существуют разногласия о частоте встречаемости экспрессии ПР в ткани НМРЛ: одна часть исследований указывает на отсутствие маркера в опухолях [10–12], но при этом в других работах [13, 14] экспрессия ПР выявляется как редко — в 3 и 13% случаев, так и часто — среди 39–63% опухолей [4, 6].

Вместе с этим нет и единой точки зрения о прогностической значимости экспрессии ПР в ткани НМРЛ. Ряд исследований указывают на благоприятный вклад высокого уровня экспрессии маркера в опухоли, ассоциированный с увеличением выживаемости пациентов [4, 15–19], но существуют и противоположные данные, свиде-

тельствующие о снижении выживаемости больных НМРЛ с высоким уровнем экспрессии ПР в опухоли [20], либо вовсе об отсутствии прогностической ценности маркера [21–23]. Также стоит отметить наличие клинических случаев увеличения продолжительности жизни пациентов с НМРЛ при приёме антигестагена мифепристона [24].

Таким образом, в публикациях сохраняются противоречия как о частоте встречаемости экспрессии ПР в ткани НМРЛ, так и в оценке его вклада в прогноз агрессивности течения болезни. Имеющиеся разногласия могут быть связаны не только с трудностями проведения клинических корреляций, но и с недостатками широко применяемого иммуногистохимического метода, который позволяет получить только полуколичественную оценку экспрессии ПР в ткани НМРЛ.

В связи с этим, в настоящем исследовании проведён количественный анализ уровня экспрессии ПР в ткани НМРЛ иммунофлуоресцентным методом, ассоциированным с проточной цитометрией, и определена корреляция клинически значимых характеристик пациентов и клинкоморфологических параметров опухолей НМРЛ с уровнем экспрессии ПР, что необходимо для молекулярного обоснования применения модуляторов ПР в терапии данного заболевания.

Материал и методы

Материал исследования. Дизайн исследования включал сравнительный анализ экспрессии ПР в ткани НМРЛ. Всего исследовано 130 образцов НМРЛ, полученных во время хирургических вмешательств, проведённых в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава РФ. Одноклеточные суспензии из образцов опухолевой ткани приготовлены по ранее опубликованной методике [25]. Средний возраст пациентов составил 59 лет. Характеристика больных, включённых в исследование, представлена в табл. 1.

Иммунофлуоресцентный метод, ассоциированный с проточной цитометрией. Использованы первичные антитела к ПР (NBP2-46388, «Novus Biologicals», США) в конечном разведении 1:3200 и вторичные — конъюгированные с DyLight650 (ab98729, «Abcam», Великобритания) в конечном разведении 1:1000. Одноклеточную суспензию (200 тыс. клеток/мл) в объёме 100 мкл инкубировали с первичными антителами в течение 1 ч при комнатной температуре. Далее, после отмывки клеток 20-кратным объёмом 0,5% раствора бычьего сывороточного аль-

Таблица 1. Характеристика включённых в исследование пациентов и клинико-морфологических параметров опухолей ($n=130$)**Table 1.** Characteristics of the patients included in the study and the clinico-morphological parameters of the tumors ($N=130$)

Характеристика	Количество (%)		
Пол	Мужской	104 (80)	
	Женский	26 (20)	
Статус курения	Курильщики	Не курят	Нет данных
	79 (61)	33 (25)	18 (14)
Гистотип опухоли	Аденокарцинома	Плоскоклеточный рак	
	54 (42)	76 (58)	
Стадия заболевания	I–II	III–IV	
	78 (60)	52 (40)	

Таблица 2. Характеристика уровня и интенсивности экспрессии ПР в ткани НМРЛ ($n=130$)**Table 2.** Characteristics of the level and intensity of PR expression in NSCLC ($N=130$)

Показатель экспрессии ПР	Медиана [Q1; Q3] ¹	Размах [Мин; Макс] ²	Среднее значение \pm стандартное отклонение	Нормальность распределения ³
Уровень, %	57 [46; 67]	70 [15; 85]	55,3 \pm 16,2	Ненормальное ($p=0,01$)
Интенсивность, усл. ед.	3,7 [2,4; 5,6]	10 [1; 11]	4,1 \pm 2,1	Ненормальное ($p<0,01$)

Примечание. ¹[Q1; Q3] — нижняя и верхняя квартили, соответственно; ²[Мин; Макс] — минимальное и максимальное значение показателя; ³ — оценка нормальности распределения выполнена тестом Колмогорова–Смирнова.

Note. ¹[Q1; Q3] — the lower and upper quartiles, respectively; ²[Мин; Макс] — the minimum and maximum values of the indicator; ³ — the Kolmogorov–Smirnov test was used to assess the normality of the distribution.

бумина (BSA), добавляли вторичные антитела и инкубировали в течение 1,5 ч при 4°C. Для удаления из анализа разрушенных клеток, эритроцитов и конгломератов, суспензию в течение 15 мин инкубировали с ДНК красителем Hoechst H33258 («Sigma-Aldrich», США) в концентрации 1,2 мкг/мл, после чего проводили двукратную отмывку 20-кратным объемом 0,5% раствором BSA.

Для иммунофлуоресцентного анализа использован проточный цитометр Navios («Beckman Coulter», США). Регистрация сигнала флуоресценции красителей Dylight650 и Hoechst 33258 выполнена в каналах FL-6 и FL-9, соответственно. Подсчёт окрашенных клеток проведён в программе FlowJo 10.0.8 с помощью метода Колмогорова–Смирнова.

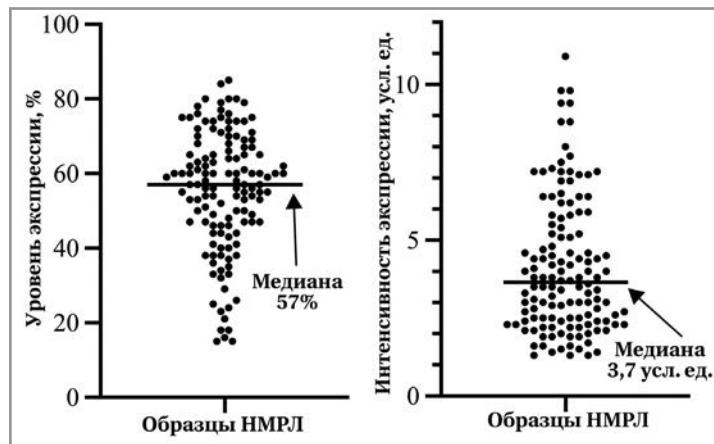
Экспрессия ПР в ткани НМРЛ оценена по двум показателям: уровень экспрессии ПР (% клеток экспрессирующих ПР) и интенсивностью экспрессии ПР (отношение среднего геометрического интенсивности флуоресценции в опытном и контрольном образцах выраженное в усл. ед.).

Статистический анализ. Статистическая обработка выполнена в программе GraphPad Prism «GraphPad Software». Для определения нормальности распределения показателей экспрессии ПР применён критерий Колмагорова–Смирнова. Сравнение выборок выполнено с помощью U -критерия Манна–Уитни. Оценка корреляции осуществлена с использованием критерия Спирмена.

Результаты и обсуждение

Распределение опухолей НМРЛ в зависимости от экспрессии ПР. Включённая в исследование когорта пациентов охарактеризована по основным клиническим показателям: пол и статус курения. Опухолевые образцы охарактеризованы по следующему параметрам: гистотип опухоли и стадия заболевания. Полученные характеристики представлены в табл. 1.

В проанализированной выборке было 80% мужчин и 20% женщин. Более половины пациен-

**Рис. 1.** Распределение образцов НМРЛ по уровню (а) и интенсивности (б) экспрессии ПР.

Примечание. Центральная горизонтальная линия обозначает медиану показателя экспрессии ПР.

Fig. 1. Distribution of NSCLC samples by level (a) and intensity (b) of PR expression.

Note. The central horizontal line indicates the median of the PR expression.

тов составили курильщики — 61%, при этом 25% не курили, а у 14% больных статус курения остался неизвестным.

Преобладающим гистотипом опухоли явился плоскоклеточный рак, который диагностирован у 58% пациентов, в то время как аденокарцинома — у 42% больных. Вместе с этим 60% пациентов составили группу с I–II стадией заболевания, а у 40% больных была III–IV стадия НМРЛ.

Значения уровня и интенсивности экспрессии ПР в исследованных образцах НМРЛ представлена на рис. 1 и в табл. 2.

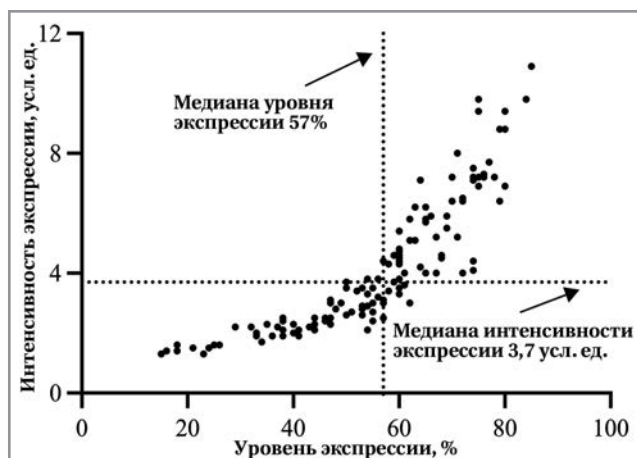


Рис. 2. Распределение образцов НМРЛ по уровню и интенсивности экспрессии ПР.
Fig. 2. Distribution of NSCLC samples by the level and intensity of PR expression.

Исследованная выборка опухолей характеризуется значительной гетерогенностью показателей экспрессии ПР: различие между минимальным и

максимальным значениями уровня экспрессии составило почти 6 раз, а для интенсивности — более 10. Средний показатель уровня и интенсивности экспрессии ПР составил $55,3 \pm 16,2\%$ и $4,1 \pm 2,1$ усл. ед., а медиана — 57% и 3,7 усл. ед., соответственно. Для обоих показателей характер распределения значений оказался ненормальным, поэтому, следуя рекомендациям статистического анализа, последующая сравнительная оценка количественных показателей экспрессии маркера проведена с использованием в качестве ориентира медианы.

В результате оценки корреляции уровня и интенсивности экспрессии ПР обнаружена очень сильная ассоциативная связь между этими показателями (рис. 2). Коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил 0,95 при $p < 0,0001$.

Исходя из найденной корреляции между уровнем и интенсивностью экспрессии ПР для описания характеристики маркера в ткани НМРЛ использован только один параметр — уровень экспрессии.

Сравнение уровня экспрессии ПР в образцах НМРЛ в зависимости от пола и статуса курения пациентов, гистотипа опухолей, стадии заболевания.

Результаты анализа распределения исследованных образцов НМРЛ по уровню экспрессии ПР в зависимости от клинических характеристик пациентов и клинико-морфологических параметров опухолей представлены на рис. 3.

Сравнение уровня экспрессии ПР в группе больных мужского и женского пола ($p=0,17$), плоскоклеточного рака лёгкого и аденокарциномы ($p=0,46$), I–II и III–IV стадии заболевания ($p=0,73$) не показало статистически значимых различий. В то же время статистически значимые различия уровня экспрессии ПР в опухоли выявлены между группой курильщиков и некурящих пациентов ($p=0,02$), при этом у некурящих больных уровень экспрессии ПР оказался выше.

Результаты дополнительного сравнения уровня экспрессии ПР в ткани НМРЛ в зависимости от статуса курения и гистотипа опухоли проведено также в унифицированной по полу группе — у пациентов мужского пола (рис. 4).

В результате проведённого анализа не выявлено статистически значимых различий между уровнем экспрессии ПР в опухо-

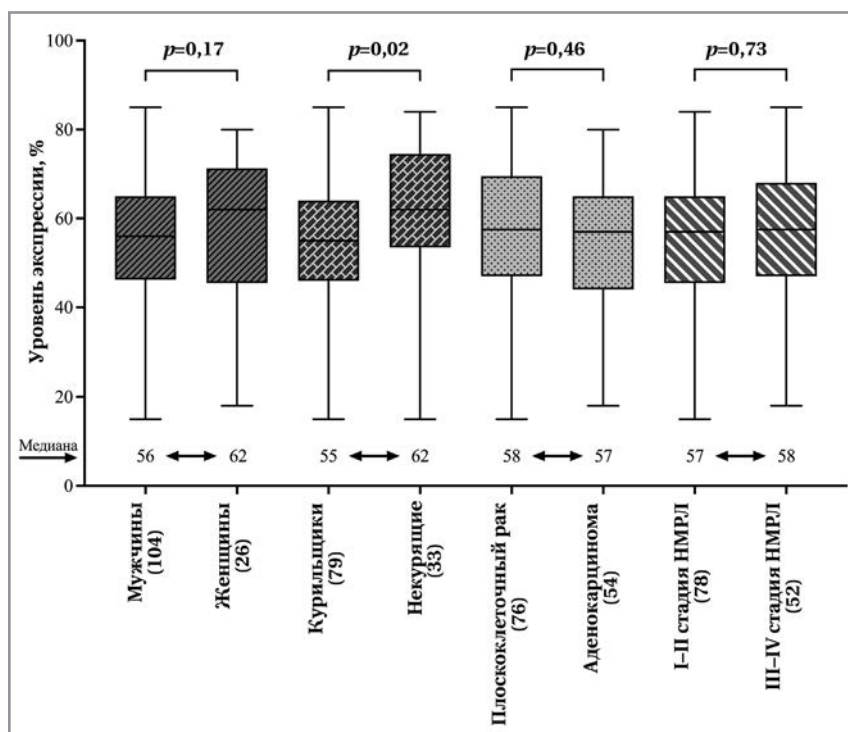


Рис. 3. Распределение образцов НМРЛ по уровню экспрессии ПР в зависимости от пола и статуса курения пациентов, гистотипа опухолей, стадии заболевания.

Примечание. На рис. представлены коробчатые диаграммы: линии внутри — медиана; вертикальные — размах уровня экспрессии ПР. В скобках под названием групп сравнения — количество исследованных образцов.
Fig. 3. The distribution of NSCLC samples by the level of PR expression, depending on the sex and smoking status of the patients, histotype of the tumors, stage of the disease.

Note. The fig. shows box diagrams: the lines inside — the median; the vertical ones — the range of the PR expression level. In parentheses under the name of the comparison groups — the number of samples examined.

лях у мужчин в зависимости от статуса курения ($p=0,11$), гистотипа ($p=0,33$) и стадии ($p=0,74$) НМРЛ. Тем не менее, медиана уровня экспрессии ПР у некурящих мужчин превышает таковую у курильщиков (70% vs 55%). Исходя из того, что в предыдущем сравнении обнаружена статистически значимая разница в уровне экспрессии ПР между курящими и некурящими пациентами независимо от пола (см. рис. 3), можно предположить, что при увеличении размера выборки больных мужского пола и лучшей сопоставимости групп сравнения по численности, статистически значимая разница в уровне экспрессии ПР между курящими и некурящими мужчинами будет достигнута. Сравнение уровня экспрессии ПР у женщин в зависимости от статуса курения и гистотипа опухоли не проведено в связи с малым объёмом выборки.

Сравнение частоты встречаемости гиперэкспрессии ПР в образцах НМРЛ в зависимости от пола и статуса курения пациентов, гистотипа опухолей, стадии заболевания. Для определения числа пациентов с гиперэкспрессией уровня ПР в ткани НМРЛ выбран показатель уровня экспрессии 67%, что соответствует 75% процентному. Полученные данные о процентном соотношении образцов НМРЛ с гиперэкспрессией ПР в зависимости от клинических характеристик включённых в исследование пациентов и морфологических параметров опухолей представлены на рис. 5.

Гиперэкспрессия ПР выявлена у 22% мужчин и 35% женщин, у 18% курильщиков и 42% некурящих пациентов, а также в 28% и 20% опухолей с гистотипом плоскоклеточного рака лёгкого и аденокарциномы, соответственно. Среди больных с I–II стадией заболевания гиперэкспрессия ПР в ткани НМРЛ отмечена в 23% случаев, а при III–IV стадии — в 27%.

Статистически значимые различия по частоте встречаемости гиперэкспрессии ПР обнаружены между курящими и некурящими пациентами ($p=0,01$), в то время как таковых различий в зависимости от пола ($p=0,21$), гистотипа опухоли ($p=0,41$) и стадии заболевания ($p=0,68$) не найдено.

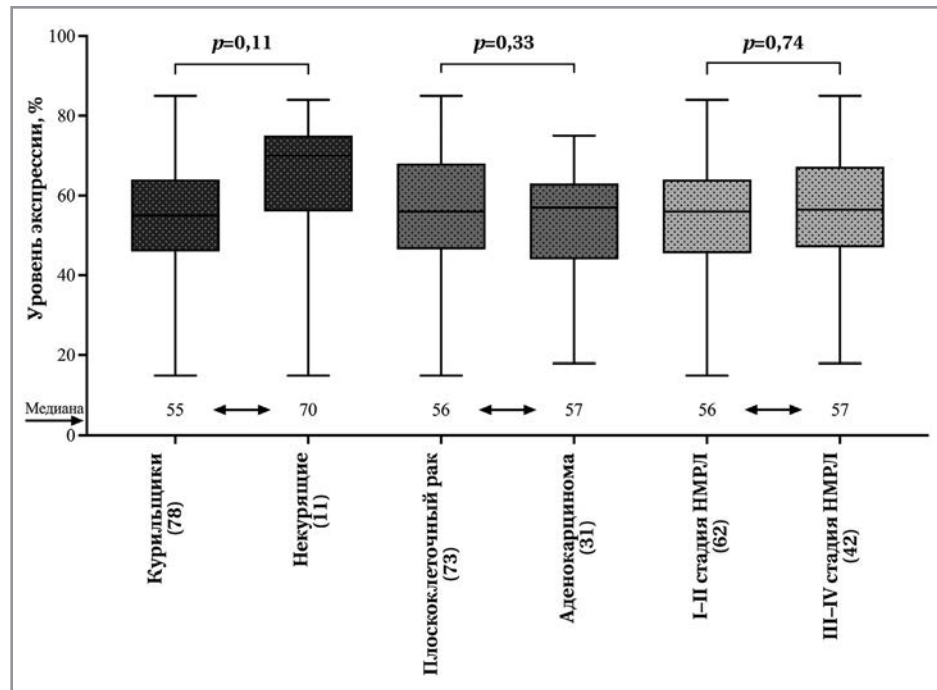


Рис. 4. Распределение образцов НМРЛ по уровню экспрессии ПР среди пациентов мужского пола в зависимости от статуса курения, гистотипа опухолей и стадии заболевания.

Примечание. На рис. представлены коробчатые диаграммы: линии внутри — медиана; вертикальные — размах уровня экспрессии ПР. В скобках под названием групп сравнения — количество исследованных образцов.

Fig. 4. Distribution of NSCLC samples by the level of PR expression among male patients, depending on smoking status, tumor histotype and disease stage.

Note. The fig. shows box diagrams: the lines inside — the median; the vertical ones — the range of the PR expression level. In parentheses under the name of the comparison groups — the number of samples examined.

Эти результаты сопоставимы с данными, полученными при подгрупповом сравнении пациентов по медиане уровня экспрессии ПР (см. рис. 3).

Вместе с этим определена частота встречаемости опухолей НМРЛ с гиперэкспрессией ПР среди пациентов мужского пола в зависимости от статуса курения, гистотипа НМРЛ и стадии заболевания (рис. 6).

Показано, что гиперэкспрессия ПР в ткани НМРЛ более чем в 3 раза чаще выявляется у некурящих мужчин по сравнению с курильщиками (55% vs 18%, $p=0,01$). При этом статистически значимых различий в частоте встречаемости опухолей НМРЛ с гиперэкспрессией ПР в зависимости от гистотипа опухоли (плоскоклеточный рак vs аденокарцинома лёгкого, $p=0,19$) и стадии заболевания (I–II vs III–IV стадии заболевания, $p=0,81$) не выявлено.

Повышенная частота гиперэкспрессии ПР в ткани НМРЛ у некурящих мужчин по сравнению с курильщиками согласуется с данными сравнения медианы уровня экспрессии маркера (см. рис. 3). Анализ частоты встречаемости гиперэкспрессии ПР у женщин в зависимости от статуса курения и гистотипа опухоли не удалось выполнить в связи с малым объёмом выборки.

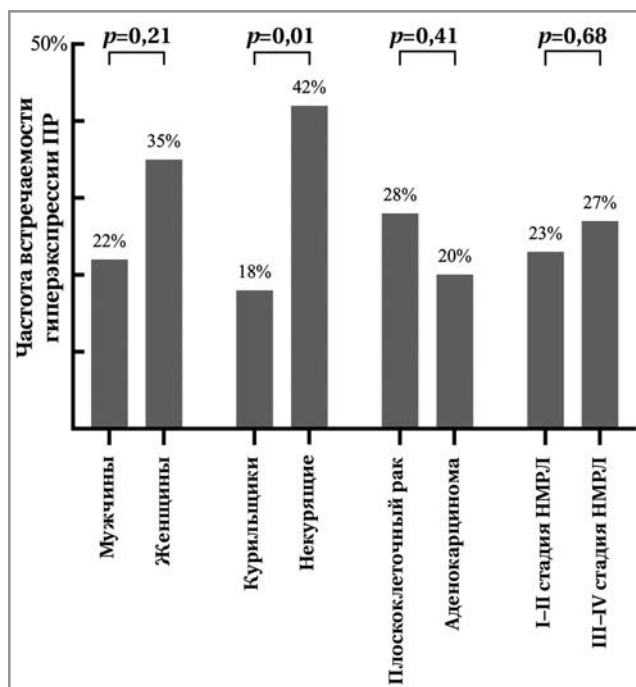


Рис. 5. Частота встречаемости НМРЛ с уровнем экспрессии ПР>67% в зависимости от пола и статуса курения пациентов, гистотипа опухолей, стадии заболевания.

Примечание. Цифры на рис. — частота (%) встречаемости опухолей с гиперэкспрессией ПР в группах сравнения.
Fig. 5. The incidence of NSCLC with an expression level of PR>67%, depending on the sex and smoking status of patients, histotype of tumors, stage of the disease.

Note. The numbers in the fig. — the incidence (%) of tumors with overexpression of PR in the comparison groups.

Обсуждение

В проведенном исследовании экспрессия ПР в ткани НМРЛ выявлена в 100% случаев при значительной гетерогенности уровня экспрессии у разных больных вне зависимости от гистотипа опухоли, пола, стадии заболевания и статуса курения пациента. Медиана уровня экспрессии ПР составила 57%, что свидетельствует о выраженной экспрессии этого маркера в ткани НМРЛ. Данные результаты могут явиться молекулярным обоснованием для применения модуляторов ПР в терапии НМРЛ.

При подгрупповом анализе пациентов выявлена разница в уровне экспрессии и частоте гиперэкспрессии ПР между мужчинами и женщинами. Стоит отметить, что данные различия не являются статистически значимыми, что может быть связано с численной неравномерностью групп сравнения, а именно, значительно меньшим числом женщин по сравнению с мужчинами (24 vs 106). Возможно, что при увеличении числа и равномерности распределения пациентов в группах сравнения, выявленное различие достигнет статистической значимости.

Вместе с этим продемонстрировано, что у некурящих пациентов уровень экспрессии ПР и ча-

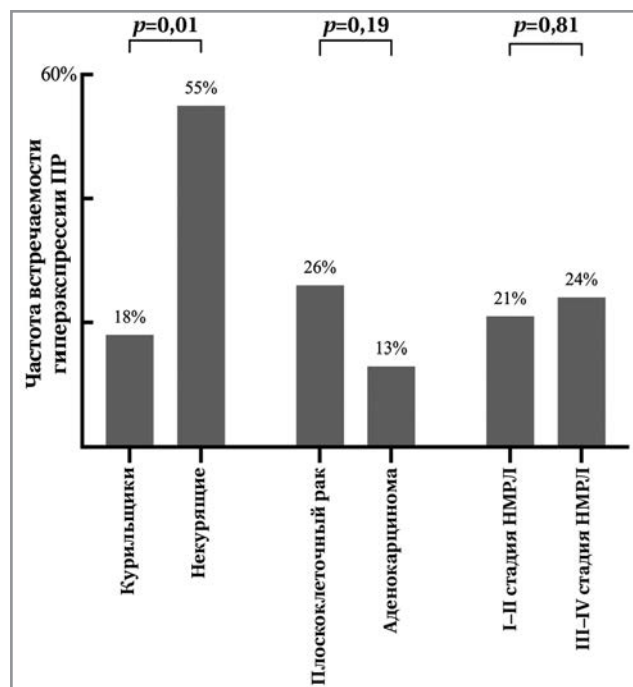


Рис. 6. Частота встречаемости НМРЛ с уровнем экспрессии ПР>67% среди пациентов мужского пола в зависимости от статуса курения, гистотипа опухолей и стадии заболевания.

Примечание. Цифры на рис. — частота (%) встречаемости опухолей с гиперэкспрессией ПР в группах сравнения.
Fig. 6. The incidence of NSCLC with an expression level of PR>67 among male patients, depending on smoking status, tumors histotype and disease stage.

Note. The numbers in the fig. — the incidence (%) of tumors with overexpression of PR in the comparison groups.

стота встречаемости гиперэкспрессии ПР статистически значимо превышает таковые показатели у курильщиков. Стоит отметить, что большая часть больных женского пола исследуемой выборки не курила, в связи с чем высокий уровень ПР у некурящих пациентов может быть связан не со статусом курения, а с неравномерным распределением пациентов по полу среди сравниваемых выборок. В связи с этим проведено дополнительное сравнение уровня экспрессии и частоты гиперэкспрессии ПР в группе мужчин. Полученные результаты указывают на отсутствие статистически значимых различий уровня экспрессии ПР между курящими и некурящими пациентами, но тем не менее, медиана показателя некурящих мужчин остаётся выше, чем у курильщиков. Более того, показано, что у некурящих пациентов мужского пола частота гиперэкспрессии ПР статистически значимо превышает этот показатель у курильщиков. В целом, перечисленные сведения позволяют предположить, что у некурящих пациентов уровень экспрессии ПР превышает таковой у курильщиков независимо от пола.

Заключение

Как известно из практики применения блокаторов эстрогеновых рецепторов при лечении рака молочной железы, наиболее значимый эффект терапии наблюдается у пациентов с высоким уровнем экспрессии эстрогеновых рецепторов в опухоли [26]. Исходя из этого можно предположить, что наибольшее число претендентов для применения модуляторов ПР в терапии НМРЛ может быть среди больных с высоким уровнем экспрессии ПР в опухоли: у некурящих пациентов мужского пола и у женщин независимо от статуса курения. При этом отсутствие статистически значимых различий между уровнем экспрессии ПР в ткани НМРЛ в зависимости от гистотипа опухоли и стадии заболевания указывает на возможную эффективность применения модуляторов ПР в терапии НМРЛ независимо от данных характеристик. Однако обнаруженная гетерогенность уровня экспрессии ПР среди исследованных образцов НМРЛ с размахом в 70% свидетельствует о необходимости отбора пациентов, для которых применение модуляторов ПР может быть эффективным.

Тем не менее, для определения перспективности применения модуляторов ПР для лечения больных НМРЛ необходимы дополнительные ис-

следования, направленные на оценку клинической значимости уровня экспрессии ПР в ткани НМРЛ в прогнозе агрессивности течения заболевания по показателю продолжительности жизни. В настоящее время это исследование в описанной когорте больных НМРЛ находится на заключительном этапе.

Дополнительная информация

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение о субсидии № 075-15-2021-1060 от 28.09.2021) и в рамках научно-исследовательской работы ФГБУ «Национальный медицинский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России 2023–2025 гг. (регистрационный № 123021500076-3).

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических стандартов. Все процедуры, выполненные в данной работе, соответствуют этическим стандартам институционального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и её последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. У всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Литература/References

- Herbst R.S., Morgensztern D., Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*. 2018; 553 (7689): 446–454. doi: 10.1038/nature25183.
- Ahmad N., Kumar R. Steroid hormone receptors in cancer development: a target for cancer therapeutics. *Cancer Lett.* 2011; 300 (1): 1–9. doi: 10.1016/j.canlet.2010.09.008.
- Siegfried J.M., Stabile L.P. Estrongenetic steroid hormones in lung cancer. *Semin Oncol.* 2014; 41 (1): 5–16. doi: 10.1053/j.seminoncol.2013.12.009.
- 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. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3087.
- Nishizawa Y., Yamasaki M., Katayama H., Amakata Y., Fushiki S., Nishizawa Y. Establishment of a progesterone-sensitive cell line from human lung cancer. *Oncol Rep.* 2007; 18 (3): 685–690.
- Marquez-Garban D.C., Mah V., Alavi M. et al. Progesterone and estrogen receptor expression and activity in human non-small cell lung cancer. *Steroids*. 2011; 76 (9): 910–920. doi: 10.1016/j.steroids.2011.04.015.
- Kapperman H.E., Goyeneche A.A., Telleria C.M. Mifepristone inhibits non-small cell lung carcinoma cellular escape from DNA damaging cisplatin. *Cancer Cell Int.* 2018; 18: 185. Published 2018 Nov 15. doi: 10.1186/s12935-018-0683-z.
- Zheng G., Shen Z., Chen H. et al. Metapristone suppresses non-small cell lung cancer proliferation and metastasis via modulating RAS/RAF/MEK/MAPK signaling pathway. *Biomed Pharmacother.* 2017; 90: 437–445. doi: 10.1016/j.biopha.2017.03.091.
- Check J.H., Sansoucie L., Chern J., Dix E. Mifepristone treatment improves length and quality of survival of mice with spontaneous lung cancer. *Anticancer Res.* 2010; 30 (1): 119–122.
- 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. doi: 10.1016/j.lungcan.2007.07.025.
- 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. doi: 10.5858/2000-124-1467-EAPRIN.
- 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.
- Abe K., Miki Y., Ono K. et al. Highly concordant coexpression of aromatase and estrogen receptor beta in non-small cell lung cancer. *Hum Pathol.* 2010; 41 (2): 190–198. doi: 10.1016/j.humpath.2009.07.010.
- Naoki Y., Kawaguchi T., Isa S.I. et al. Molecular epidemiological study on passive smoking and estrogen receptor expression in never-smokers with non-small cell lung cancer. *Osaka City Med J.* 2016; 62 (2): 77–84.
- Stabile L.P., Dacic S., Land S.R. et al. Combined analysis of estrogen receptor beta-1 and progesterone receptor expression identifies lung cancer patients with poor outcome. *Clin Cancer Res.* 2011; 17 (1): 154–164. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0992.
- Berardi R., Morgese F., Santinelli A. et al. Hormonal receptors in lung adenocarcinoma: expression and difference in outcome by sex. *Oncotarget.* 2016; 7 (50): 82648–82657. doi: 10.18632/oncotarget.12244.
- Asavasupreechar T., Saito R., Miki Y., Edwards D.P., Boonyaratananakornkit V., Sasano H. SUN-742 Roles of Progesterone Receptor Isoform B in Non-Small Cell Lung Cancer Tumor Progression. *J Endocr Soc.* 2020; 4 (Suppl 1): SUN-742. doi: 10.1210/jendso/bvaa046.1568.
- Jeong Y., Xie Y., Xiao G. et al. Nuclear receptor expression defines a set of prognostic biomarkers for lung cancer. *PLoS Med.* 2010; 7 (12): e1000378. doi: 10.1371/journal.pmed.1000378.
- Li Y., Huang C., Kavlashvili T. et al. Loss of progesterone receptor through epigenetic regulation is associated with poor prognosis in solid tumors. *Am J Cancer Res.* 2020; 10 (6): 1827–1843.
- Skjefstad K., Richardsen E., Donnem T. et al. The prognostic role of progesterone receptor expression in non-small cell lung cancer patients: Gender-related impacts and correlation with disease-specific survival. *Steroids*. 2015; 98: 29–36. doi: 10.1016/j.steroids.2015.01.020.
- Rades D., Setter C., Dahl O., Schild SE., Noack F. The prognostic impact of tumor cell expression of estrogen receptor- α , progesterone receptor, and androgen receptor in patients irradiated with non-small cell lung cancer. *Cancer.* 2012; 118 (1): 157–163. doi: 10.1002/cnrc.26282.
- 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. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0033.

23. Lee J.H., Kim H.K., Shin B.K. Expression of female sex hormone receptors and its relation to clinicopathological characteristics and prognosis of lung adenocarcinoma. J Pathol Transl Med. 2020; 54 (1): 103–111. doi: 10.4132/jptm.2019.10.12.
24. Check J.H., Poretti T., Check D., Srivastava M. Lung Cancer — Standard Therapy and the Use of a Novel, Highly Effective, Well Tolerated, Treatment With Progesterone Receptor Modulators. Anticancer Res. 2023; 43 (3): 951–965. doi: 10.21873/anticancer.16240.
25. Bogush T.A., Basharina A.A., Eliseeva B.K. et al. A new approach to epithelial-mesenchymal transition diagnostics in epithelial tumors: double immunofluorescent staining and flow cytometry. Biotechniques. 2020; 69 (4): 257–263. doi: 10.2144/btn-2020-0024.
26. Bouchard-Fortier A., Provencher L., Blanchette C., Diorio C. Prognostic and predictive value of low estrogen receptor expression in breast cancer. Curr Oncol. 2017; 24 (2): e106–e114. doi: 10.3747/co.24.3238.

Поступила / Received 14.12.2023

Принята в печать / Accepted 29.12.2023

Информация об авторах

Романов Илья Павлович — аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, лаборант-исследователь группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины НИИ ЭДИТО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9931-1153. ResearcherID: HLH-5540-2023. eLIBRARY SPIN: 2150-6135

Богущ Татьяна Анатольевна — д. б. н., профессор, руководитель группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины НИИ ЭДИТО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-7673-4284. ResearcherID: A-6522-2013. eLIBRARY SPIN-код: 4050-0061. Scopus Author ID: 7006161773

Щербakov Александр Михайлович — к. б. н., старший научный сотрудник, исполняющий обязанности заведующего лабораторией онкопротеомики отдела экспериментальной биологии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-2974-9555. ResearcherID: F-4914-2013. eLIBRARY SPIN-код: 9526-0047. Scopus Author ID: 7003636718

Алимов Андрей Анатольевич — к. б. н., doctor of philosophy, doctor of medicine, заведующий лабораторией молекулярной генетики сложно наследуемых заболеваний ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-8495-7728. ResearcherID: J-7358-2018. eLIBRARY SPIN-код: 1289-6931. Scopus Author ID: 7007117627

Богущ Елена Александровна — к. м. н., ассистент кафедры онкологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5601-3669. ResearcherID: S-1415-2019. eLIBRARY SPIN-код: 8105-0025. Scopus Author ID: 6602587330

Равчеева Анна Борисовна — к. б. н., младший научный сотрудник группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины НИИ ЭДИТО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5969-0219. ResearcherID: R-9724-2019. Scopus Author ID: 7801332514

Ли Алексей — лаборант-исследователь группы молекулярного прогноза опухолей лаборатории молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины НИИ ЭДИТО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9931-1153. ResearcherID: JWO-4459-2024

Косоруков Вячеслав Станиславович — к. б. н., заведующий лабораторией молекулярно-генетической диагностики и персонализированной медицины ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-8462-2178. ResearcherID: A-3901-2014. eLIBRARY SPIN-код: 3656-4029. Scopus Author ID: 6505962801

About the authors

Ilya P. Romanov — graduate student, laboratory assistant-researcher of the Molecular Prognosis of Tumors group at the Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, Scientific Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors Department of the N. N. Blokhin Russian Cancer Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9931-1153. ResearcherID: HLH-5540-2023. eLIBRARY SPIN: 2150-6135

Tatiana A. Bogush — D. Sc. in Biology, Professor, Head of the Molecular Prognosis of Tumors group, Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, Scientific Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors Department of the N. N. Blokhin Russian Cancer Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-7673-4284. ResearcherID: A-6522-2013. eLIBRARY SPIN code: 4050-0061. Scopus Author ID: 7006161773

Alexander M. Scherbakov — Ph. D. in Biology, Senior Researcher, Acting Head of the Oncoproteomics Laboratory of the Experimental Tumor Biology Department of the N. N. Blokhin Russian Cancer Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-2974-9555. ResearcherID: F-4914-2013. eLIBRARY SPIN code: 9526-0047. Scopus Author ID: 7003636718

Andrei A. Alimov — Ph. D. in Biology, Doctor of philosophy, Doctor of medicine, Head of the Laboratory of Molecular Genetics of Complex Hereditary Diseases, Research Centre for Medical Genetics named after Academician N. P. Bochkov, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-8495-7728. ResearcherID: J-7358-2018. eLIBRARY SPIN: 1289-6931. Scopus Author ID: 7007117627

Elena A. Bogush — Ph. D. in Medicine, Assistant of the Department of Oncology, N. V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-5601-3669. ResearcherID: S-1415-2019. eLIBRARY SPIN-код: 8105-0025. Scopus Author ID: 6602587330

Anna B. Ravcheeva — Ph. D. in Biology, Junior Researcher of the Molecular Prognosis of Tumors group, Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, Scientific Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors Department of the N. N. Blokhin Russian Cancer Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-5969-0219. ResearcherID: R-9724-2019. Scopus Author ID: 7801332514

Lee Alexey — Laboratory assistant-researcher of the Molecular Prognosis of Tumors group at the Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, Scientific Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors Department of the N. N. Blokhin Russian Cancer Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9931-1153. ResearcherID: JWO-4459-2024

Vyacheslav S. Kosorukov — Ph. D. in Biology, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics and Personalized Medicine, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-8462-2178. ResearcherID: A-3901-2014. eLIBRARY SPIN code: 3656-4029. Scopus Author ID: 6505962801