

Корреляция количественных показателей экспрессии эстрогеновых рецепторов α и β в ткани немелкоклеточного рака лёгкого с клиническими характеристиками заболевания

*Т. А. БОГУШ¹, С. А. САМСОНИК^{1,2}, А. А. БАШАРИНА¹,
Е. А. БОГУШ³, О. М. РЯБИНИНА¹, А. Н. ГРИШАНИНА¹,
В. Ю. КИРСАНОВ³, А. В. КАРПУХИН⁴, В. С. КОСОРУКОВ¹

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

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова», Москва, Российская Федерация

Correlation of Quantitative Measures of Estrogen Receptor α and β Expression in Non-Small Cell Lung Cancer Tissue With Clinical Characteristics of the Disease

*TATIANA A. BOGUSH¹, SOFYA A. SAMSONIK^{1,2}, ANNA A. BASHARINA¹,
ELENA A. BOGUSH³, OLGA M. RYABININA¹, ANNA N. GRISHANINA¹,
VLADISLAV YU. KIRSANOV³, ALEXANDER V. KARPUKHIN⁴, VYACHESLAV S. KOSORUKOV¹

¹ FSBI «N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V. Lomonosov Moscow State University (Lomonosov MSU), Moscow, Russian Federation

³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

⁴ FSBI Research Centre of Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Резюме

Иммунофлуоресцентным методом, сопряжённым с проточной цитометрией, проведена количественная оценка уровня экспрессии эстрогеновых рецепторов разных типов ($ER\alpha$ и $ER\beta$) в хирургических биопсийных образцах опухоли 167 больных немелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ). Экспрессия $ER\alpha$ и $ER\beta$ выявлена во всех исследованных образцах опухолей. Уровень экспрессии $ER\alpha$ в опухолях разных больных варьировал от 10 до 58%, а $ER\beta$ — от 12% до 80%, что указывает на выраженную гетерогенность экспрессии эстрогеновых рецепторов в опухоли у разных больных. Средний показатель уровня экспрессии $ER\beta$ оказался приблизительно в 2 раза выше по сравнению с $ER\alpha$ ($42,1 \pm 15,3\%$ vs $21,4 \pm 11,3\%$; $p = 0,001$), что позволяет признать $ER\beta$ основной мишенью эстрогенов в ткани НМРЛ. Уровень экспрессии $ER\alpha$ и $ER\beta$ в ткани НМРЛ не зависит от клинически значимых прогностических характеристик НМРЛ, таких как пол и статус курения больного, а также от гистологического типа НМРЛ. Повышение экспрессии $ER\beta$ отмечено только у пациентов мужского пола с аденокарциномой лёгкого по сравнению с плоскоклеточным раком ($p = 0,02$). При оценке корреляции между экспрессией $ER\alpha$ и $ER\beta$ на всей когорте больных и при подгрупповом анализе пациентов с разными клиническими характеристиками болезни показано, что уровень одного из маркёров не предсказывает экспрессию другого. Коэффициент детерминации, который характеризует частоту изменения одной переменной при изменении другой, ни в одной группе сравнения не превысил 25%. Считают, что высокий уровень экспрессии $ER\beta$ и коэкспрессия $ER\alpha$ в ткани НМРЛ обосновывают перспективность внедрения в клиническую практику новой опции в лечении этого заболевания, а именно, адъювантной гормональной (антиэстрогеновой) терапии.

Ключевые слова: эстрогеновые рецепторы альфа; эстрогеновые рецепторы бета; немелкоклеточный рак лёгкого; проточная цитометрия, антиэстрогены.

Для цитирования: Богущ Т. А., Самсоник С. А., Башарина А. А., Богущ Е. А., Рябинина О. М., Гришанина А. Н., Кирсанов В. Ю., Карпучин А. В., Косоруков В. С. Корреляция количественных показателей экспрессии эстрогеновых рецепторов α и β в ткани немелкоклеточного рака лёгкого с клиническими характеристиками заболевания. Антибиотики и химиотерапия. 2021; 66 (5–6): 23–29. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-5-6-23-29.

Abstract

The expression level of estrogen receptors (ER α and ER β) in surgical tumor biopsy specimens from 167 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) was quantified by flow cytometry-based immunofluorescence analysis. ER α and ER β expression was revealed in all the tumor samples investigated. The level of ER α expression in the tumors varied from 10 to 58% and ER β — 12% to 80%, indicating significant heterogeneity of estrogen receptor expression in tumors of different patients. The mean ER β expression level was approximately 2-times higher compared to ER α ($42.1 \pm 15.3\%$ vs $21.4 \pm 11.3\%$; $p < 0.001$). It allows to consider ER β as a major estrogen target in NSCLC tissue. The level of ER α and ER β expression in NSCLC tissue is independent of gender, smoking status, and the histological type of the tumor. Increased ER β expression was detected only in male patients with lung adenocarcinoma in comparison with squamous cell carcinoma ($p = 0.02$). The assessment of the correlation between ER α and ER β in both the whole cohort of patients and subgroups with clinically relevant disease parameters revealed that the level of one marker does not predict the other one's expression. The coefficient of determination, which characterizes how differences in one variable can be explained by the difference in a second variable, was less than 25% in any comparison group. The authors consider that the high level of ER β expression and ER α coexpression in NSCLC tissue substantiates the clinical perceptiveness of a new treatment option for the disease, namely, adjuvant hormone (antiestrogen) therapy.

Keywords: estrogen receptors alpha; estrogen receptors beta; non-small cell lung cancer; flow cytometry, antiestrogens.

For citation: Bogush T. A., Samsonik S. A., Basharina A. A., Bogush E. A., Ryabinina O. M., Grishanina A. N., Kirsanov V. Yu., Karpukhin A. V., Kosorukov V. S. Correlation of quantitative measures of estrogen receptor α and β expression in non-small cell lung cancer tissue with clinical characteristics of the disease. *Antibiot i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66 (5–6): 23–29. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-5-6-23-29.

Введение

В настоящее время рак лёгкого занимает первое место по смертности среди других злокачественных заболеваний как в России, так и во всем мире [1, 2]. Острая необходимость решения этой важнейшей проблемы привела к открытию новых мишеней, участвующих в опухолевом росте, и разработке новых молекулярно-направленных лекарственных препаратов. Таргетные препараты позволили несколько улучшить результаты лечения определённых групп больных немелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ), который выявляется более чем в 80% случаев диагностированного рака лёгкого, в целом, результаты терапии данного заболевания нельзя признать удовлетворительными. Поэтому, безусловно, поиск новых стратегий лечения является актуальным.

Курение является одной из причин возникновения рака лёгкого. Однако рост заболеваемости отмечен и среди женщин, никогда не имевших такой привычки [3]. В ряде работ показана вовлеченность эстрогенов в патогенез рака лёгкого. Например, в проспективном исследовании более 35 тыс. женщин в пре- и постменопаузе, принимавших препараты эстрогенов и прогестинов, наблюдается повышенный риск возникновения рака лёгкого [4]. Результаты других работ не подтверждали такой взаимосвязи [5]. Тем не менее, было выдвинуто предположение, что на лёгочный канцерогенез могут влиять эстрогены, которые оказывают свои эффекты посредством связывания с высокоаффинными эстрогеновыми рецепторами (ER).

Блокирование эстрогеновых рецепторов, результатом которого является угнетение пролиферации опухолевых клеток, уже давно успешно применяется при терапии рака молочной же-

лезы, а антиэстроген тамоксифен на протяжении более 50 лет является золотым стандартом адъювантного лечения этого заболевания [6]. Трансляционные исследования доказали наличие экспрессии ER в ткани НМРЛ [7, 8], следовательно, можно предположить, что приём антиэстрогенов в комбинации с другими препаратами может быть эффективен при данном заболевании. Стоит также отметить положительные стороны гормонотерапии: лекарственные препараты обычно хорошо переносятся, доступны и отличаются невысокой ценой по сравнению с таргетными лекарственными средствами.

На сегодняшний день данные относительно экспрессии ER в ткани НМРЛ зачастую противоречивы, а клинических данных об экспрессии каждого подтипа ER в опухолевой ткани и её связи с клинико-морфологическими характеристиками заболевания недостаточно [9]. Необходимы новые исследования, которые помогут определить роль ER в качестве маркёров прогноза НМРЛ, а также помогут выбрать пациентов, для которых гормонотерапия может быть эффективной.

Это и определило цель настоящего исследования — сравнительный анализ экспрессии эстрогеновых рецепторов разных типов (ER α и ER β) в ткани немелкоклеточного рака лёгкого с разными клинически значимыми характеристиками болезни.

Материал и методы

Исследованы образцы немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) 167 пациентов, радикально прооперированных в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» в период с 2009 по 2017 гг. В работе использован ранее разработанный и запатентованный методический подход к строго количественной характеристике молекулярных белковых маркёров солидных опухолей — иммунофлуоресцентный анализ с применением проточной цитометрии [10].

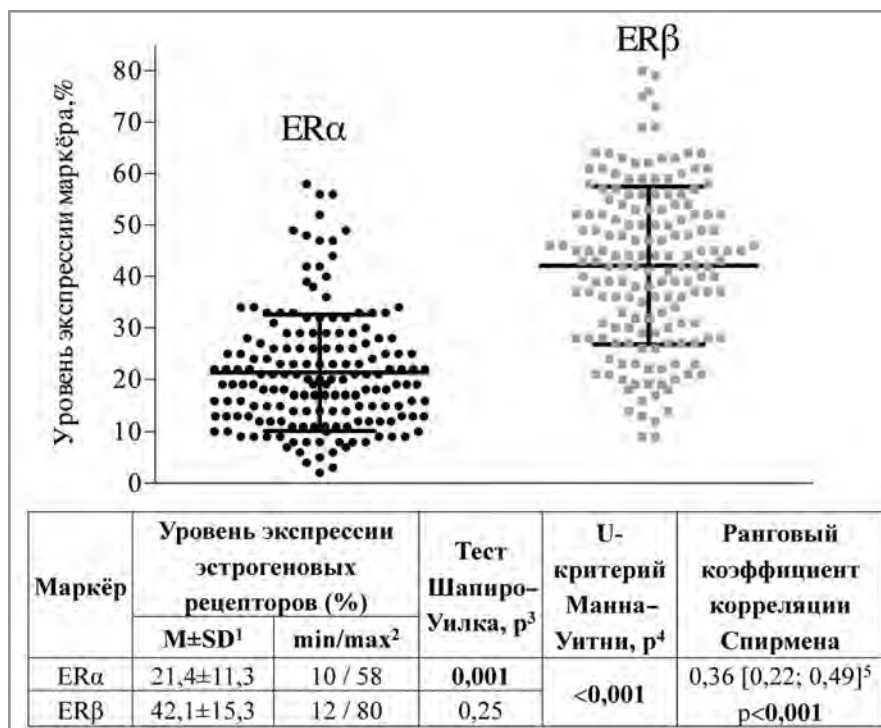
Кратко, для анализа экспрессии ER α использовали первичные кроличьи антитела клона SP1 (ab16660, Abcam) в конечном разведении 1:80, для ER β — первичные мышиные антитела клона 14C8 (ab288, Abcam) в конечном разведении 1:200, а также вторичные антикроличьи или антимышинные антитела, конъюгированные с красителем DyLight650 (ab98510 и ab98729, соответственно, Abcam) в конечном разведении 1:1000. Инкубацию одноклеточной суспензии (200 тыс. клеток/мл.) с первичными антителами проводили в течение ночи (15–20 ч) при 4°C. Далее, после однократной отмывки клеток 2 мл 0,5% раствором бычьего сывороточного альбумина (BSA), добавляли вторичные антитела и инкубировали в течение 1,5 ч при 4°C. Для удаления из анализа разрушенных клеток и эритроцитов суспензию в течение 15 мин инкубировали с ДНК красителем Hoechst H33258 (Sigma-Aldrich), в концентрации 1,2 мкг/мл, после чего дважды отмывали 20-кратным объемом 0,5% раствором BSA.

Измерение флуоресценции клеток проводили на проточном цитометре Navios (Beckman Coulter). Флуоресценцию красителей DyLight650 и Hoechst 33258 регистрировали в каналах FL6 и FL9, соответственно. В работе оценивали уровень экспрессии ER α и ER β (%), рассчитанный в программе FlowJo 10.0 (FlowJo, LLC) с помощью метода Колмогорова–Смирнова.

Для обработки полученных результатов использованы статистические методы, включенные в пакет программы GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software). Критерий Шапиро–Уилка применен для оценки характера распределения образцов по уровню экспрессии маркеров. Различия в показателях экспрессии эстрогеновых рецепторов в подгруппах сравнения рассчитывали с помощью U-критерия Манна–Уитни. Оценка корреляции между уровнем экспрессии ER α и ER β проведена с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Результаты статистического анализа считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Количественные показатели экспрессии ER α и ER β в ткани немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) представлены на рисунке. Оценка экспрессии маркера в ткани НМРЛ проведена по показателю «уровень экспрессии», который отражает количество клеток (%), специфическая флуоресценция которых после инкубации с моноклональными антителами к ER α и ER β превышает показатель контроля (клетки инкубировали только с вторичными антителами, конъюгированными с флуорохромом).



Распределение образцов опухолей ($n=167$) по уровню экспрессии эстрогеновых рецепторов разных типов (ER α и ER β).

Примечание. Чёрные круги и серые квадраты — уровень экспрессии ER α и ER β , соответственно. Горизонтальные линии на рис. — среднее арифметическое значение $\pm$ стандартное отклонение. ¹ — $M \pm SD$ — среднее арифметическое значение $\pm$ стандартное отклонение; ² — минимальное и максимальное значение уровня экспрессии маркера; ³ — достоверность нормальности распределения показателей экспрессии маркеров; ⁴ — достоверность различий между показателями уровня экспрессии ER α и ER β ; ⁵ — в квадратных скобках указан 95% доверительный интервал. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Distribution of tumor samples ($n=167$) according to the expression level of different types of estrogen receptors (ER α and ER β).

Note. Black circles and gray squares represent the expression level of ER α and ER β , respectively. Horizontal lines in the figure are arithmetic mean $\pm$ standard deviation. ¹ — $M \pm SD$ — arithmetic mean $\pm$ standard deviation; ² — minimal and maximal values of the marker expression level; ³ — statistical significance of normal distribution of marker expression parameters; ⁴ — statistical significance of differences between ER α and ER β expression levels; ⁵ — 95% confidence interval in square brackets. Statistically significant differences are shown in bold.

Оценка характера распределения показателей экспрессии эстрогеновых рецепторов в исследованных образцах опухолей, проведённая с использованием теста Шапиро–Уилка, показала, что распределение является нормальным для ER β ($p=0,25$) и ненормальным — для ER α ($p < 0,001$). Учитывая это, статистический анализ полученных результатов проведён, используя непараметрические методы.

Показано, что ER α и ER β выявляются во всех исследованных образцах опухолей. Уровень экспрессии ER α в разных опухолях варьирует от 10 до 58%, а ER β — от 12 до 80%, что указывает на выраженную гетерогенность больных НМРЛ по исследованному показателю экспрессии в опу-

Таблица 1. Подгрупповой анализ корреляции показателей экспрессии ER α и ER β в ткани немелкоклеточного рака лёгкого с клиническими характеристиками заболевания

Table 1. Subgroup analysis of correlation of ER α and ER β expression parameters in non-small cell lung cancer tissue with clinical characteristics of the disease

Группы сравнения	n ¹	Показатели уровня экспрессии эстрогеновых рецепторов (%) ²		p ³	
		ER α	ER β	ER α	ER β
Все больные, включенные в исследование					
Мужчины	139	21,0±10,6	42,5±15,4	0,48	0,47
Женщины	28	23,5±14,1	40,3±14,9		
Аденокарцинома	68	24,3±13,8	44,5±14,1	0,10	0,10
Плоскоклеточный рак	99	19,8±8,5	40,7±15,8		
Курильщики ⁴	103	20,8±10,0	42,1±15,5	0,49	0,58
Не курят ⁴	39	21,6±10,8	42,5±15,4		
Больные мужского пола					
Аденокарцинома	42	25,0±13,0	47,3±14,2	0,08	0,02
Плоскоклеточный рак	97	19,6±8,5	40,6±15,4		
Курильщики	100	20,8±9,5	41,8±15,4	0,47	0,98
Не курят	18	22,1±10,7	42,3±17,6		
Больные мужского пола с аденокарциномой лёгкого					
Курильщики	27	22,6±12,0	45,2±14,5	0,21	0,32
Не курят	8	27,0±11,7	51,6±12,8		
Больные мужского пола с плоскоклеточным раком лёгкого					
Курильщики	73	20,4±8,3	40,9±15,3	0,64	0,22
Не курят	10	18,7±10,0	34,6±14,7		

Примечание. ¹ — число больных в группах сравнения; ² — среднее арифметическое значение $\pm$ стандартное отклонение; ³ — достоверность различий между показателями уровня экспрессии эстрогеновых рецепторов в группах сравнения рассчитывали методом Манна–Уитни; ⁴ — статус курения установлен для 142 больных. Полужирным шрифтом выделено статистически значимое различие.

Note. ¹ — number of patients in comparison groups; ² — arithmetic mean $\pm$ standard deviation; ³ — statistical significance of differences between the expression levels of estrogen receptors in comparison groups was calculated by the Mann–Whitney U test; ⁴ — smoking status was determined for 142 patients. Statistically significant differences are shown in bold.

холи эстрогеновых рецепторов обоих типов. При этом средние значения уровня экспрессии ER β оказались приблизительно в 2 раза статистически значимо выше данного показателя для ER α (p 0,001) и составили, соответственно, 42,1 $\pm$ 15,3% и 21,4 $\pm$ 11,3%.

Что касается ассоциативной связи между уровнем экспрессии ER β и ER α , оценённой во всей исследованной группе больных, то ранговый коэффициент корреляции Спирмена оказался равным 0,36 (p 0,001). Это указывает на наличие статистически значимой прямой слабой взаимосвязи между исследованными параметрами, которая, однако не несёт предиктивной значимости, так как коэффициент детерминации, который равен квадрату значения коэффициента корреляции Спирмена и характеризует частоту изменения одной переменной при изменении другой, составил 13%. Иными словами, точность предсказания уровня экспрессии одного типа эстрогеновых рецепторов, исходя из знаний об экспрессии другого, не достигает даже 15%. Без сомнения, такое прогнозирование не имеет практического смысла.

В табл. 1 приведены результаты оценки корреляции показателей экспрессии ER α и ER β в ткани немелкоклеточного рака лёгкого с клиническими характеристиками заболевания в под-

группах пациентов, отличавшихся по одному признаку — пол, гистологический тип опухоли или статус курения.

Показано, что средние значения уровня экспрессии и ER α , и ER β в образцах опухолевой ткани у пациентов женского пола не отличаются от аналогичных показателей у мужчин (p > 0,05 для обоих маркёров). Различия значений уровня экспрессии эстрогеновых рецепторов между подгруппами больных разного пола с разным гистологическим типом опухоли также оказалось недостоверными (p > 0,05). Однако при подгрупповом анализе у пациентов мужского пола с аденокарциномой отмечен статистически значимый (p = 0,02) более высокий по сравнению с плоскоклеточным раком лёгкого средний показатель уровня экспрессии ER β — 44,5 против 40,7%, соответственно. Что касается экспрессии ER α , то в данных группах сравнения «аденокарцинома vs плоскоклеточный рак» более высокий уровень экспрессии маркёра показан только на уровне тенденции — 24,3 против 19,8%, соответственно (p = 0,08).

И, наконец, при сравнении подгрупп пациентов разного пола курильщиков с пациентами, которые не имели такой привычки, различий в экспрессии эстрогеновых рецепторов обоих типов в ткани НМРЛ обнаружено не было (p > 0,05).

Дополнительный сравнительный анализ групп пациентов мужского пола также не выявил различий по уровню экспрессии в опухоли ER α и ER β между курильщиками и некурящими при одинаковой гистологической форме НМРЛ – аденокарцинома или плоскоклеточный рак ($p>0,05$) для двух исследованных маркёров и обеих гистологических форм опухоли.

Для выявления возможной ассоциативной связи между уровнем экспрессии ER α и ER β проведён корреляционный анализ показателей уровня экспрессии маркёров в подгруппах с разными клинически значимыми характеристиками болезни. Как видно из табл. 2, для многих подгрупп сравнения обнаружена статистически значимая прямая корреляция между уровнем экспрессии маркёров, однако ранговый коэффициент Спирмана во всех случаях не превысил значения 0,5. Это указывает на слабую силу выявленной взаимосвязи, при которой коэффициент детерминации (напомним: характеризует частоту изменения одной переменной при изменении другой и равен квадрату значения коэффициента корреляции Спирмана) ни в одной группе сравнения не превысил 25%.

Таким образом, как и в случае с оценкой корреляции между экспрессией ER α и ER β , проведённой на всей когорте включённых в исследование больных НМРЛ (таблица под рисунком), подгрупповой анализ (табл. 2) подтвердил, что уровень экспрессии одного из маркёров достоверно не предсказывает экспрессию другого маркёра.

Заключение

Антиэстроген тамоксифен является первым примером реализации таргетного подхода в терапии злокачественных новообразований, который, начиная с начала 70-х годов прошлого столетия, демонстрирует неизменную эффективность при лечении рака молочной железы [11]. В настоящее время список эстроген-зависимых новообразований существенно расширился, так как экспрессия эстрогеновых рецепторов в опухолевой ткани выявлена в разных опухолях, и немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ) является примером этого [12, 13].

Связь НМРЛ с эстрогенами продемонстрирована при исследовании женщин в менопаузе, получающих заместительную терапию. Оказалось, что приём эстрогенов не только повысил частоту НМРЛ [14], но и изменил биологические характеристики опухоли — заболевание протекает более агрессивно [15]. Это означает, что антиэстрогены можно рассматривать как дополнительную опцию в терапии НМРЛ, и полученные результаты демонстрируют правомочность такого представления, так как экспрессия эстрогеновых рецепторов выявлена в ткани НМРЛ всех пациентов.

Таблица 2. Анализ корреляции между уровнем экспрессии ER α и ER β в ткани немелкоклеточного рака лёгкого в подгруппах с разными клинически значимыми характеристиками заболевания

Table 2. Analysis of correlation between ER α and ER β expression level in non-small cell lung cancer tissue in subgroups with different clinically significant disease characteristics

Группы сравнения	r^1	p^2
Все больные, включённые в исследование		
Мужчины	0,40 [0,25; 0,53]	<0,001
Женщины	0,28 [0,12; 0,60]	0,18
Аденокарцинома	0,36 [0,12; 0,55]	0,003
Плоскоклеточный рак	0,35 [0,15; 0,50]	0,001
Курильщики	0,43 [0,25; 0,50]	<0,001
Не курят	0,21 [0,13; 0,50]	0,21
Больные мужского пола		
Аденокарцинома	0,39 [0,09; 0,62]	0,01
Плоскоклеточный рак	0,34 [0,14; 0,52]	0,001
Курильщики	0,42 [0,23; 0,57]	<0,001
Не курят	0,24 [-0,25; 0,63]	0,32
Больные мужского пола с аденокарциномой лёгкого		
Курильщики	0,30 [-0,11; 0,61]	0,13
Не курят	0,53 [-0,15; 0,70]	0,17
Больные мужского пола с плоскоклеточным раком лёгкого		
Курильщики	0,42 [0,19; 0,60]	<0,001
Не курят	-0,07 [-0,23; 0,17]	0,85

Примечание. ¹ — ранговый коэффициент корреляции Спирмана (в квадратных скобках указан 95% доверительный интервал); ² — достоверность рангового коэффициента корреляции Спирмана. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Note. ¹ — Spearman's rank correlation coefficient (95% confidence interval is shown in square brackets); ² — statistical significance of Spearman's rank correlation coefficient. Statistically significant differences are shown in bold.

При этом важно отметить отличительную особенность этой молекулярной характеристики НМРЛ — мишенью антиэстрогенов в ткани НМРЛ могут быть ER β , а не классические ER α , которые являются точкой приложения антиэстрогенов при лечении рака молочной железы. Об этом свидетельствуют полученные результаты количественной оценки уровня экспрессии эстрогеновых рецепторов разных типов в ткани НМРЛ — средний уровень показателя для ER β в репрезентативной когорте больных приблизительно в 2 раза превысил значения для ER α .

Необходимо отметить также, что пол пациента, статус курения и гистологический тип опухоли, рассмотренные независимо друг от друга как самостоятельные клинически значимые прогностические характеристики болезни, так и в совокупности, не ассоциированы с уровнем экспрессии ER α и ER β в ткани НМРЛ. Статистически значимое повышение в опухоли уровня экспрессии ER β отмечено только у пациентов мужского пола с аденокарциномой лёгкого по сравнению с плоскоклеточным раком. Важное наблюдение,

которое указывает на возможно более эффективное воздействие антиэстрогенов на этот гистологический вариант НМРЛ у мужчин.

И наконец, при оценке корреляции между количественными показателями экспрессии в опухоли ER α и ER β показано, что уровень экспрессии одного из маркёров достоверно не предсказывает экспрессию другого. Поэтому для объективной характеристики статуса ткани НМРЛ по уровню экспрессии эстрогеновых рецепторов необходима информация об экспрессии как ER α , так и ER β . Этот факт необходимо принимать во внимание при молекулярном фенотипировании опухоли и отборе пациентов для проведения антиэстрогеновой терапии.

В целом, перспективы проведения антиэстрогеновой терапии у больных НМРЛ, учитывая количественные показатели экспрессии в ткани опухоли ER α и ER β , представляются реальными, а их внедрение в клиническую практику не требует дополнительных финансовых затрат и усилий для преодоления бюрократических препон, так как, по существу, уже давно одобрено Минздравом России. Так, в инструкциях по применению тамоксифена, размещённых на сайте государст-

венного реестра лекарственных средств, в разделе «Показания к применению» имеется указание, что препарат можно назначать для лечения больных с «солидными опухолями, резистентными к стандартным методам лечения с гиперэкспрессией эстрогеновых рецепторов» [16].

Необходимость введения в клиническую практику новой опции в лечении НМРЛ — применение антиэстрогенов в адъювантной терапии НМРЛ с экспрессией в опухоли эстрогеновых рецепторов очевидна. Подтверждением этого являются результаты трансляционных исследований последних лет [17]. В частности, мы продемонстрировали неблагоприятную прогностическую значимость высокого уровня экспрессии ER β ($\geq 40\%$) в прогнозе агрессивности течения НМРЛ по показателю выживаемости оперированных больных [18, 19].

Исследование выполнено в рамках темы НИР: «Разработка и оценка клинической значимости новой технологии молекулярного прогнозирования резистентности и агрессивности солидных эпителиальных новообразований» (Пер. № АААА-А20-120020500021-1).

Литература/References

1. <https://gco.iarc.fr/today/home> [Internet]. World Health Organization; IARC (International Agency for Research on Cancer); CANCER TODAY; Globocan 2020 Russian Federation. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/643-russian-federation-factsheets.pdf>
2. <https://gco.iarc.fr/today/home> [Internet]. World Health Organization; IARC (International Agency for Research on Cancer); CANCER TODAY; Globocan 2020 World. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
3. Sun S., Schiller J.H., Gazdar A.F. Lung cancer in never smokers—a different disease. *Nat Rev Cancer*. 2007; 7 (10): 778–790. doi: 10.1038/nrc2190.
4. Enwere E.K., Dean M.L., Li H., D'Silva A., Bebb D.G. The prevalence and prognostic significance of estrogen receptor beta expression in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2020; 9 (3): 496–506. doi: 10.21037/tlcr.2020.03.34.
5. Brinton L.A., Schwartz L., Spitz M.R., Park Y., Hollenbeck A.R., Gierach G.L. Unopposed estrogen and estrogen plus progestin menopausal hormone therapy and lung cancer risk in the NIH-AARP diet and health study cohort. *Cancer Causes Control*. 2012; 23 (3): 487–496. doi: 10.1007/s10552-012-9904-2.
6. Bogush T.A., Polezhaev B.B., Mamichev I.A., Bogush E.A., Polosky B.E., Tjulandin S.A., Ryabov A.B. Tamoxifen never ceases to amaze: new findings on non-estrogen receptor molecular targets and mediated effects. *Cancer Invest*. 2018; 3 (4): 211–220. doi: 10.1080/07357907.2018.1453933.
7. Kriegsmann K., Zgorzelski C., Muley T., Christopoulos P., von Winterfeld M., Herpel E., Goepfert B., Mechttersheimer G., Sinn P., Stenzinger A., Schirmacher P., Winter H., Eichinger M., Warth A., Kriegsmann M. Immunohistological expression of oestrogen receptor, progesterone receptor, mammaglobin, human epidermal growth factor receptor 2 and GATA-binding protein 3 in non-small-cell lung cancer. *Histopathology*. 2020; 77 (6): 900–914. doi: 10.1111/his.14203.
8. Gao X., Cai Y., Wang Z., He W., Cao S., Xu R., Chen H. Estrogen receptors promote NSCLC progression by modulating the membrane receptor signaling network: a systems biology perspective. *J Transl Med*. 2019; 17: 308. doi: 10.1186/s12967-019-2056-3.
9. Pelekanou V., Anastasiou E., Bakogeorgou E., Notas G., Kampa M., Garcia-Milian R., Lavredaki K., Moustou E., Chinari G., Arapantoni P., O'Grady A., Georgoulas V., Tsapis A., Stathopoulos E.N., Castanas E. Estrogen receptor-alpha isoforms are the main estrogen receptors expressed in non-small cell lung carcinoma. *Steroids*. 2019; 142: 65–76. doi: 10.1016/j.steroids.2018.01.008.
10. Bogush T.A., Basharina A.A., Eliseeva B.K., Kaliuzhny S.A., Bogush E.A., Kirsanov V.Y., Davydov M.M., Kosorukov V.S. 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.
11. Jordan V.C. 50th anniversary of the first clinical trial with ICI 46,474 (tamoxifen): then what happened? *Endocr Relat Cancer*. 2021; 8 (1): R11–R30. doi: 10.1530/ERC-20-0335.
12. Lamb C.A., Vanzulli S.L., Lanari C. Hormone receptors in breast cancer: more than estrogen receptors. *Medicina (B Aires)*. 2019; 79: 540–545.
13. Huang L., Liu T., Ji H., Yang S., Sui J., Yang W.S., Liang G.Y., Zhang X.M. Expression pattern of estrogen receptor β and its correlation with multidrug resistance in non-small cell lung cancer. *Neoplasma*. 2019; 66 (5): 847–857. doi: 10.4149/neo_2018_181120N872.
14. Chlebowski R.T., Anderson G.L., Manson J.E., Schwartz A.G., Wakelee H., Gass M., Rodabough R.J., Johnson K.C., Wactawski-Wende J., Kotchen J.M., Ockene J.K., O'Sullivan M.J., Hubbell E.A., Chien J.W., Chen C., Stefanick M.L. Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the women's health initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102 (18): 1413–1421. doi: 10.1093/jnci/djq285.
15. Fan S., Liao Y., Qiu W., Huang Q., Xiao H., Liu C., Li D., Cao X., Li L., Liang H., Ai B., Zhou S. Estrogen promotes the metastasis of non-small cell lung cancer via estrogen receptor β by upregulation of Toll like receptor 4 and activation of the myd88/NF κ B/MMP2 pathway. *Oncol Rep*. 2020; 43(6): 2105–2119. doi: 10.3892/or.2020.7574.
16. <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> [Internet]. Государственный реестр лекарственных средств. Препарат 'Тамоксифен' (МНН). (доступ от 22.01.2021). Доступ по ссылке: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6d55c879-9d2d-4361-8a34-a2ab90b9fe85&t=Gosudarstvennyi_reestr_lekarstvennykh_sredstv.Preparat_Tamoksifen_\(MNN\)_cited_2021_22_Jan](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6d55c879-9d2d-4361-8a34-a2ab90b9fe85&t=Gosudarstvennyi_reestr_lekarstvennykh_sredstv.Preparat_Tamoksifen_(MNN)_cited_2021_22_Jan) Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6d55c879-9d2d-4361-8a34-a2ab90b9fe85&t (in Russian)].
17. Rodriguez-Lara V., Hernandez-Martinez J.-M., and Arrieta O. Influence of estrogen in non-small cell lung cancer and its clinical implications. *J Thorac Dis*. 2018; 10 (1): 482–497. doi: 10.21037/jtd.2017.12.61.
18. Basharina A., Bogush T., Bogush E., Grishanina A., Ryabinina O., Vichlantzseva N., Kolomiitsev S., Polotsky B. P.103-28 Prognostic value of estrogen receptor beta tumor expression in non-small cell lung cancer patients after radical surgery. *J Thorac Oncol*. 2019; 14: S429. doi: 1016/J.JTHO.2019.08.880.
19. Musial C., Zaucha R., Kuban-Jankowska A., Konieczna L., Belka M., Marino Gammazza A., Baczek T., Cappello F., Wozniak M., Gorska-Ponikowska M. Plausible role of estrogens in pathogenesis, progression and therapy of lung cancer. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18 (2): E648. doi: 10.3390/ijerph18020648.

Информация об авторах

#Богущ Татьяна Анатольевна — д. б. н., профессор, руководитель группы молекулярных маркеров опухолей лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-7673-4284. ResearcherID: A-6522-2013. eLIBRARY SPIN-код: 4050-0061. Scopus Author ID: 7006161773

#Самсоник Софья Александровна — студентка факультета фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова, лаборант-исследователь группы молекулярных маркеров лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-7645-7299

Башарина Анна Александровна — научный сотрудник группы молекулярных маркеров лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-4739-7733. ResearcherID: A-6571-2019. eLIBRARY SPIN-код: 7472-6530. Scopus Author ID: 57194059873

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, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-5601-3669. ResearcherID: S-1415-2019. Scopus Author ID: 6602587330

Рябинина Ольга Михайловна — к. б. н., научный сотрудник группы молекулярных маркеров лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-2309-5324. ResearcherID: K-8472-2018. Scopus Author ID: 14421678900

Гришанина Анна Николаевна — научный сотрудник группы молекулярных маркеров лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-4277-9222. ResearcherID: R-9087-2019. Scopus Author ID: 6506498692

Кирсанов Владислав Юрьевич — к. м. н., доцент кафедры онкологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-1034-4432

Карпунин Александр Васильевич — д. б. н., заведующий лабораторией молекулярной генетики сложно наследуемых заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова». Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-7001-9116

Косоруков Вячеслав Станиславович — к. б. н., заведующий лабораторией трансгенных препаратов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-8462-2178. ResearcherID: A-3901-2014. eLIBRARY SPIN-код: 3656-4029. Scopus Author ID: 6505962801

авторы внесли равный вклад в опубликованную статью.

About the authors

#Tatiana A. Bogush — D. Sc. in biology, Professor, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-7673-4284. ResearcherID: A-6522-2013. eLIBRARY SPIN: 4050-0061. Scopus Author ID: 7006161773

Sofia A. Samsonik — student of the Fundamental Medicine Department, Lomonosov Moscow State University, assistant-researcher at the N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-7645-7299

Anna A. Basharina — Researcher at the N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-4739-7733. ResearcherID: A-6571-2019. eLIBRARY SPIN: 7472-6530. Scopus Author ID: 57194059873

Elena A. Bogush — Ph. D. in medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-5601-3669. ResearcherID: S-1415-2019. Scopus Author ID: 6602587330

Olga M. Ryabinina — Ph.D. in biology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-2309-5324. ResearcherID: K-8472-2018. Scopus Author ID: 14421678900

Anna N. Grishanina — Researcher at the N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-4277-9222. ResearcherID: R-9087-2019. Scopus Author ID: 6506498692

Vladislav Yu. Kirsanov — Ph. D. in medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-1034-4432

Alexander V. Karpukhin — D. Sc. in biology, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-7001-9116

Vyacheslav S. Kosorukov — Ph. D. in biology, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-8462-2178. ResearcherID: A-3901-2014. eLIBRARY SPIN: 3656-4029. Scopus Author ID: 6505962801

Authors made equal contributions to the published article.