

CLINICAL FEATURES AND CHARACTER OF COURSE OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA ASSOCIATED WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA IN CHILDREN OF PRE-PRESCHOOL AGE

O. I. Smiian, T. A. Romanova, K. I. Vasylyshyn, T. P. Bynda, S. V. Popov,
O. G. Vasilyeva, V. V. Lypovska (Sumy, Ukraine)

Sumy state University

The most common clinical signs of community-acquired pneumonia associated with iron deficiency anemia in children of pre-preschool age are defined. Indicators of immunity cellular link in children with community-acquired pneumonia are studied. It is established that acute illness is characterized by disturbances in cellular immunity that are more expressed in patients with concomitant iron deficiency anemia.

Key words: children, community-acquired pneumonia, clinical picture, immunity.

УДК 616.24-006.6-08:615.277.3.015.34

Надійшла 11.03.2013

А. В. КАДЖОЯН, А. І. ШЕВЧЕНКО

**ЗАСТОСУВАННЯ ВИСОКОДОЗОВОЇ ТАМОКСИФЕНОТЕРАПІЇ
У КОНСЕРВАТИВНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ
НА НЕДРІБНОКЛІТИННИЙ РАК ЛЕГЕНІ ІІІ–ІІІІ СТАДІЇ**

Кафедра онкології (зав. – проф. А. І. Шевченко)

Запорізького державного медичного університету <artemijan@mail.ru>

Рак легені залишається основною причиною онкологічної смертності. Ефективність лікування місцевопоширеного і метастатичного недрібноклітинного раку легені (НДКРЛ) невисока. Одним з перспективних нових напрямів у лікуванні НДКРЛ є включення антиестрогенів (тамоксифен) до стандартних схем хіміотерапії. Нами проаналізовано експресію рецепторів естрогену альфа (Ега) та прогестерону (PR) в пухлинній тканині, безпосередній ефект та виживаність хворих на НДКРЛ ІІІ–ІІІІ стадії під час хіміогормонального лікування із застосуванням тамоксифену. При дослідженні ERα- і PR-рецепторного статусу у хворих на НДКРЛ відмічена їхня поєднана експресія лише у 1 (2 %) хворого. Встановлено, що при використанні високих доз тамоксифену в комбінації з поліхіміотерапією однорічна виживаність і медіана виживаності (55 % і 13,1 міс відповідно) достовірно вищі ($P = 0,00055$), ніж у хворих, які отримували лише хіміотерапію (32 % і 9,5 міс відповідно).

Ключові слова: недрібноклітинний рак легені, рецептори, тамоксифен, виживаність.

Вступ. Незважаючи на значний прогрес у діагностиці та лікуванні раку легені (РЛ), це захворювання, як і раніше, залишається найпоширенішим злоякісним новоутворенням після немеланомного раку шкіри (1,6 млн нових випадків РЛ щороку) та головною причиною онкологічної смертності (1,4 млн випадків щороку) [11]. Це пов'язано, зокрема, з несвоєчасним зверненням за онкологічною допомогою: так, із загальної кількості вперше виявлених хворих на РЛ в Україні в 2011 р. у 46,2 % було діагностовано ІІІ стадію захворювання, у 27,3 % – ІІІІ [3].

Залежно від клінічних обставин у лікуванні хворих на місцевопоширений і метастатичний недрібноклітинний рак легені (НДКРЛ) використовують хіміотерапевтичний, променевиї методи, таргетну терапію або їх комбінацію, рідше – хірургічне лікування. Ефективність цих методів невисока: так, за даними зарубіжних авторів, частота повної ремісії навіть при використанні максимально активних лікувальних програм при НДКРЛ ІІІІ стадії не перевищує 5 %, що, на їх думку, не виправдовує значних економічних витрат і високої токсичності застосованого лікування [10].

Пошуки нових шляхів консервативного лікування НДКРЛ зумовили необхідність вивчення його гормональної чутливості для вирішення питання про доцільність включення гормонального компонента до схем комплексної терапії. Перші повідомлення про виявлення рецепторів до стероїдних гормонів у тканині пухлини легені у 1982–1985 рр. належать Р. К. Chandhuri та співавт. [7], С. W. Beatie та співавт. [5]. З урахуванням цих даних зроблені перші спроби включення антиестрогенів, зокрема тамоксифену, до схем комплексного лікування НДКРЛ. Так, С. Н. Yang та співавт. [19] отримали обнадійливі результати хіміогормональної терапії при ІІБ–ІV стадії НДКРЛ (цисплатин 80 мг/м² + етопозид 80 мг/м² + тамоксифен 150 мг/м² на добу): загальна частота відповідей на лікування – 37,5 %, медіана виживаності – 47 тиж, однорічна виживаність – 44 %.

З появою на початку 90-х років ХХ ст. імуногістохімічного методу уявлення про експресію рецепторів стероїдних гормонів у тканині НДКРЛ зазнали істотних змін. Так, у великому дослідженні Lucio Di Nunno та співавт. [9] у гістологічному матеріалі, взятому в 248 хворих, оперованих з приводу НДКРЛ, не виявлено жодного випадку ядерної або цитоплазматичної експресії ER і PR. Ряд авторів спостерігали експресію ER і PR в тканині НДКРЛ, проте отримані дані про її частоту істотно варіювали (від 6 % [17] до 80 % [8]). Питання про таргетне призначення тамоксифену відповідно до ER / PR-статусу пухлинної тканини дотепер не вирішене. Однак доведено, що тамоксифену у високих дозах властиві й інші біологічні ефекти, які дають можливість впливати й на естрогеннегативні пухлинні клітини. Зокрема, описано інгібування тамоксифеном протеїнкінази С і транспортних білків, які виштовхують молекули лікарських засобів з клітин та відповідають за розвиток множинної медикаментозної резистентності [13]. Показано, що тамоксифен збільшує експресію інгібіторів циклінзалежних кіназ p21/Waf-1, p27/Kip1 та p15/INK4a, активує ген RB (ген ретинобластоми, відповідальний за зупинку клітинного циклу у фазі G1/S), ініціює мітохондріальний тип апоптозу, зменшує секрецію з пухлинних клітин стимуляторів росту судин – VEGF і FGF2 [1]. Тамоксифен також здатний знижувати концентрацію в крові інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1), який бере участь у паракринній стимуляції пухлинних клітин [2].

Нині нечисленні та неоднозначні результати досліджень високодозованої тамоксифенотерапії в комплексному лікуванні хворих на НДКРЛ ІІІ–ІV стадії не відображають її впливу на якість життя і виживаність таких хворих.

Мета дослідження – вивчення експресії рецепторів естрогену і прогестерону в пухлинній тканині хворих на НДКРЛ та покращання результатів їх лікування шляхом призначення високодозованої тамоксифенотерапії в комбінації із стандартними схемами лікування, а також прогнозування подальшого перебігу хвороби.

Матеріали і методи. З 2007 по 2013 р. 186 хворих на НДКРЛ ІІІ і ІV стадії, згідно з класифікацією TNM 7-го видання [4], взяли участь у дослідженні, що проводилося на базі торакального відділення Запорізького обласного клінічного онкологічного диспансеру. Необхідними умовами для включення в дослідження були: добровільна інформована згода хворого про участь у дослідженні; гістологічно та/або цитологічно верифікований діагноз НДКРЛ, загальний стан хворого за ECOG 0–2 бали; задовільні показники гематологічного та біохімічного аналізу крові, відсутність попереднього спеціального лікування.

Шляхом простої рандомізації хворих було розподілено на дві групи: І – досліджувана ($n = 92$, 84 чоловіки і 8 жінок) та ІІ – контрольна ($n = 94$, 79 чоловіків і 15 жінок). Середній вік хворих – $(60,6 \pm 9,6)$ року (ДІ – 95 % 59,1–61,8 року). Хворі обох груп отримували поліхіміотерапію (ПХТ) на основі платинових дуплетів за однією з таких стандартних схем: доксорубіцин + циклофосфан + цисплатин / карбоплатин (7 і 11 хворих відповідно), етопозид + цисплатин / карбоплатин (71 і 53 відповідно), гемцитабін + цисплатин / карбоплатин (3 і 6 відповідно), паклітаксел + цисплатин / карбоплатин (7 і 18 відповідно), вінорельбін + цисплатин / карбоплатин (4 і 6 відповідно). Крім того, хворі І групи отримували

мували тамоксифен в дозі 100–120 мг/доба, яку розподіляли на 2 прийоми; тамоксифенотерапію починали за 2–3 дні до початку хіміотерапії протягом усього циклу та 2–3 дні після її закінчення. За показаннями у хворих обох груп проводили променеви терапію відповідно до загальноприйнятих стандартів лікування НДКРЛ. ПХТ 2-ї лінії (препарати групи таксанів) проведено у 19 хворих I групи та у 10 хворих II групи. У 23 (25 %) хворих I групи діагностовано IIIA стадію, у 39 (42 %) – IIIB стадію та у 30 (33 %) хворих – IV стадію; в II групі – відповідно у 23 (24 %), 40 (43 %) та у 31 (33 %) хворого. Плоскоклітинний тип пухлини легені визначено у 61 (66 %) хворого I групи і у 65 (69 %) хворих II групи, залозистий рак – у 15 (16 %) і 12 (13 %) хворих, крупноклітинний рак – у 7 (8 %) та 4 (4 %) хворих відповідно; у 9 (10 %) хворих I групи і у 13 (6 %) II групи тип НДКРЛ при цитологічному дослідженні уточнити не вдалося.

Рецепторний статус вивчали у 49 хворих на НДКРЛ I–IV стадії. У післяопераційному періоді або після біопсії пухлини легені визначали експресію рецепторів естрогену альфа (ER α) у 49 хворих і рецепторів прогестерону (PR) у 44 хворих в пухлинній тканині з використанням імуногістохімічного методу на базі лабораторії імуноморфології Запорізького обласного клінічного онкологічного диспансеру та Запорізького обласного патологоанатомічного бюро. Фіксацію матеріалу проводили в нейтральному 10 % забуференому розчині формаліну. Потім здійснювали гістологічну проводку з використанням спиртів висхідної концентрації та хлороформу, матеріал заливали у парафінові блоки. Зрізи 3–5 мкм наносили на скло з адгезивним покриттям. Використовували систему візуалізації EnVision Flex + і первинні антитіла фірми DAKO (для визначення ER α – клони SP1 і EP1, для визначення PR – клон Pg 636). Зрізи додатково забарвлювали гематоксиліном Майєра. Облік проводили кількісним методом (8-бальна шкала) з урахуванням відсотка забарвлених клітин (позитивний результат – забарвлені ≥ 1 % пухлинних клітин) та інтенсивності забарвлення (слабка, помірна, сильна).

В усіх хворих виявлені вимірювані пухлинні вогнища, відповідь пухлини на лікування після кожних 2–3 курсів оцінювали за критеріями RECIST 1.1. Середній період спостереження становив 9,7 міс. Для контролю за виживаністю хворих використовували метод прямого контакту з пацієнтом і дані обласного канцер-реєстру. Порівняльну характеристику клінічних факторів у хворих, які отримували ПХТ в комбінації з високодозованою тамоксифенотерапією або тільки ПХТ, отримано шляхом зіставлення середніх двох незалежних вибірок та One way Anova аналізу. Прогностичну значущість клінічних факторів визначали за Сох-регресійним аналізом. Показники загальної виживаності розраховували за методом Каплан – Майєра. Різницю у виживаності деяких груп оцінювали за критерієм log-rank. Довірчий інтервал – 95 %, рівень значущості визначено як $P < 0,05$. Для статистичної обробки даних використовували пакет програмного забезпечення Statistica 6.0 і SPSS 17.0.

Результати та їх обговорення. Дані про зіставлення клінічних характеристик хворих, які отримували ПХТ в комбінації з високими дозами тамоксифену (ТАМ) або тільки ПХТ, наведено у табл. 1. Обидві групи хворих були порівнянні за співвідношенням осіб чоловічої та жіночої статі, середнім віком на момент включення в дослідження, локалізацією, стадією пухлинного процесу, кількістю хворих, які отримали променеви терапію.

При дослідженні ER α - і PR-рецепторного статусу було встановлено спільну експресію тільки у 1 (2 %) хворої на аденокарциному легені, в інших зразках тканин експресії ER α і PR не виявлено.

Об'єктивний ефект після 2–3 курсів хіміотерапії вивчено у 78 хворих I та у 73 хворих II груп. Досягнення повного ефекту було зареєстровано у 1 (1 %) хворого I групи і не виявлено в II групі. Частковий регрес відмічено у 46 (59 %) хворих I групи та у 33 (45 %) хворих II групи. Стабілізацію процесу спостерігали у 24 (31 %) хворих I групи та у 21 (29 %) хворого II групи. Разом з тим прогресування захворювання у I групі зареєстровано лише у 7 (9%) хворих, тоді як в II групі – у 19 (26 %) хворих ($P = 0,00001$).

Таблиця 1. Порівняльна характеристика клінічних факторів хворих I і II груп

Клінічна характеристика	Група		P
	I (ПХТ+ТАМ)	II (ПХТ)	
Стать			
чоловіки	84	79	0,13
жінки	8	15	
Вік, роки			
≤ 59	38	56	0,06
60–74	51	37	
≥ 75	3	2	
Локалізація			
центральний	73	76	0,91
периферичний	19	16	
Променева терапія			
проведена	44	42	0,62
не проведена	48	52	
Стадія			
IIIА	23	24	0,99
IIIБ	39	40	
IV	30	30	

У табл. 2 наведено результати багатофакторного Соx регресійного аналізу, який показав, що стать, вік хворих, локалізація пухлини, а також проведення променевої терапії достовірно не впливають на загальну виживаність хворих на НДКРЛ III і IV стадії.

Таблиця 2. Прогностичні чинники у хворих на недрібноклітинний рак легені III і IV стадії

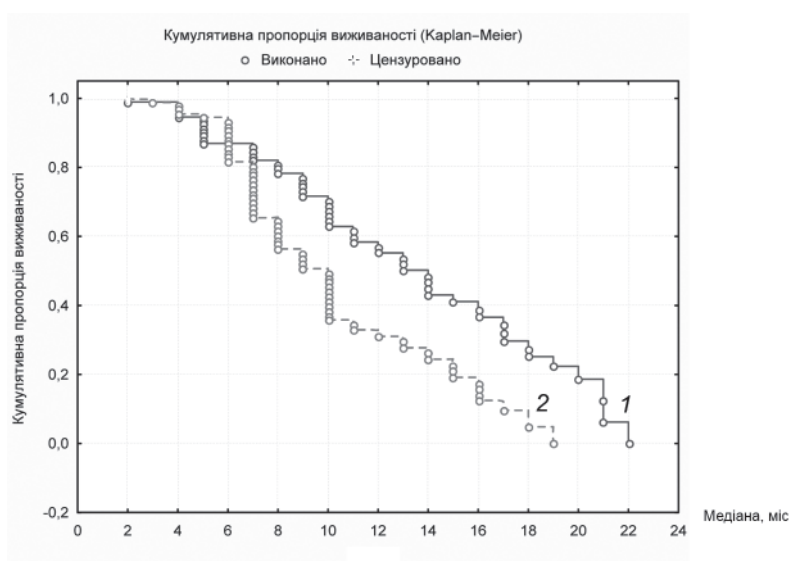
Показник	Співвідношення шансів	P
Стать	0,97	0,92
чоловіки		
жінки		
Вік, роки	1,07	0,72
≤ 59		
60–74		
≥ 75		
Локалізація	1,14	0,6
центральний		
периферичний		
Стадія	1,27	0,08
IIIА		
IIIБ		
IV		
Променева терапія	0,91	0,34
проведена		
не проведена		
Об'єктивний ефект стабілізація частковий регрес повний ефект прогресування	16,39	0,000052
Лікування	7,55	0,07
I група (ПХТ + ТАМ)		
II група (ПХТ)		

Однак під час Соx регресійного аналізу відмічена незалежна прогностична значимість об'єктивного ефекту (співвідношення шансів – СШ = 16,39;

$P = 0,000052$) після 2–3 курсів хіміогормонального лікування (ПХТ + ТАМ або тільки ПХТ). Також виявлено пограничне прогностичне значення стадії НДКРЛ ($P = 0,08$).

Враховуючи, що лікування (об'єктивний ефект) достовірно впливає на прогноз хворих на НДКРЛ III та IV стадії, ми вивчали виживаність цих хворих залежно від методики консервативної терапії: ПХТ + ТАМ або тільки ПХТ.

Встановлено, що однорічна виживаність хворих I групи була достовірно вищою, ніж в контрольній групі, і становила 55 % проти 32 % ($P = 0,00055$). Медіана виживаності у I групі (13,1 міс) також достовірно ($P = 0,00055$) перевищувала цей показник (9,5 міс) у II групі (рисунок).



Виживаність хворих I (ПХТ+ТАМ) та II (ПХТ) груп:

1 – I група; 2 – II група

Переносимість комбінованого лікування хворими на НДКРЛ III–IV стадії з включенням високих доз тамоксифену була порівнянною з такою у хворих II групи, які отримували стандартне хімотерапевтичне або хіміопроменеве лікування. В обох групах побічні ефекти (підвищення рівня білірубіну крові, трансаміназ, креатиніну, сечовини, анемія, лейко- та тромбоцитопенія, шкірна алергічна реакція, підвищена пітливість, загальна слабкість, нудота, блювання) були однаковими за частотою та вираженістю і не вимагали відміни призначеної терапії.

При визначенні експресії рецепторів естрогену- α та прогестерону в пухлині НДКРЛ серед 49 хворих встановлено експресію ER α та PR лише у 2 %. Розбіжності результатів, отриманих під час різних досліджень з цього питання (включаючи наше), можна пояснити відсутністю стандартизації в багатьох чинниках: 1) особливості забору матеріалу, 2) інтерпретація забарвлення, 3) різні клони та розведення антитіл; 4) відмінність у методиці кількісної оцінки; 5) різноманітність характеристик хворих тощо.

З урахуванням отриманих нами даних, незважаючи на сумнівну доцільність таргетного використання антиестрогенів, з огляду на низьку експресію рецепторів естрогену і прогестерону, застосування гормональної терапії при місцевопоширених і метастатичних формах НДКРЛ виправдано. Тамоксифену притаманні й інші протипухлинні властивості, завдяки яким він позитивно впливає і на естрогеннегативні пухлини легені [13].

На думку багатьох авторів, моніторування високодозованої терапії антиестрогенами (тамоксифен) доцільно проводити за визначенням концентрації діючої

речовини або її активних метаболітів у сироватці крові (цільове значення – близько 5 мкмоль/л) [12, 18, 19]. У доклінічному дослідженні Е. А. Perez та співавт. [12] показано, що така концентрація тамоксифену досягається на 7-й день при призначенні його в дозі 160 мг/м².

У дослідженні N. S. Stuart та співавт. [16] тамоксифен призначали в дозі 480–720 мг за чотири прийоми протягом 6 днів, однак практично у всіх хворих відмічена погана переносимість терапії (нудота, блювання, слабкість, запаморочення, хиткість при ходьбі), а сироватковий рівень тамоксифену на 4-й день введення становив близько 3–3,5 мкмоль/л.

Враховуючи дані D. L. Trump та співавт. [16, 18] про те, що тамоксифену в дозі понад 80 мг/м² притаманне дозозалежне збільшення частоти значущих побічних ефектів (лейкопенія, фебрильна нейтропенія, тромбоз великих судин), а також незручність прийому великих доз препарату, що може знижувати якість життя хворого та спричинити недотримання дозового режиму, ми застосовували ТАМ у дозі 100–120 мг на добу за два прийоми, починаючи за 3 дні до запланованої ПХТ, тривав протягом усього часу її проведення та ще 3 дні після закінчення.

Останніми роками відмічено антипроліферативний ефект поєданого застосування тамоксифену і гефітинібу – інгібітора тирозинкінази рецептора епідермального фактора росту (EGFR) – у клітинних лініях аденокарциноми легені A549 і H1650 порівняно з монотерапією кожним з цих препаратів [14, 15].

S. M. Ventzen та співавт. [6] у дослідженні показали, що тамоксифен посилює фіброзуючий вплив гамма-випромінювання на легеневу тканину у хворих, які отримують комплексне лікування з приводу раку грудної залози, в тому числі за рахунок активації TGF- β -залежних механізмів. Цей факт може бути непрямим аргументом на користь сенситизації тканини НДКРЛ до іонізуючого випромінювання на фоні прийому тамоксифену.

Перспективним є подальше вивчення безпосереднього ефекту, якості життя, безрецидивної виживаності хворих, які одержали комбінацію тамоксифену та ПХТ/таргетної терапії, а також пошук предикторів ефективності й переносимості хіміогормонального лікування хворими на нерезектабельний та/або метастатичний НДКРЛ. Позитивних результатів високодозованої тамоксифенотерапії можна очікувати у тяжкохворих з рецидивом і прогресуванням захворювання після хірургічного втручання і багаторазових курсів променевої та неефективної хіміотерапії [11, 14].

Висновки. 1. Незадовільні результати лікування хворих на нерезектабельний та/або метастатичний недрібноклітинний рак легені вказують на необхідність подальшого пошуку альтернативних шляхів його терапії, що відповідають критеріям індивідуальної ефективності і безпеки. 2. Високодозована тамоксифенотерапія в комбінації із стандартним хіміотерапевтичним або хіміопроменевим лікуванням достовірно покращує безпосередній ефект та виживаність хворих на недрібноклітинний рак легені III–IV стадії, не погіршуючи при цьому якості їхнього життя.

Список літератури

1. *Богущ Т. А.* Перспективы применения тамоксифена в лечении солидных опухолей разной локализации, отличных от рака молочной железы. – М.: Медицина, 2009. – 106 с.
2. *Моисеенко А. Б., Бернштейн Л. М.* Инсулиноподобный фактор роста-1, связывающий его белок (ВР-3) и инсулин при колоректальном раке // *Вопр. онкологии.* – 2001. – Т. 47, № 4. – С. 383–387.
3. *Рак в Україні, 2010–2011.* Бюл. нац. канцер-реестру України. Видання № 13 / Под ред. І. Б. Щепотіна. – К., 2012. – 33–34 с.
4. *AJCC Cancer Staging Manual, 7th edition* // Режим доступу до журн.: www.cancerstaging.org/staging/index.html.
5. *Beattie C. W., Hansen N. W., Thomas P. A.* Steroid receptors in human lung cancer // *Cancer Res.* – 1985. – Vol. 45. – P. 4206–4214.

6. Bentzen S. M., Skocyzylas J. Z., Overgaard M., Overgaard J. Radiotherapy-Related Lung Fibrosis Enhanced by Tamoxifen // J. of the National. Cancer. Institute. – 1996. – Vol. 88, N13. – P. 918–922.
7. Chaudhuri P. K., Thomas P. A., Walker M. J. et al. Steroid receptors in human lung cancer cytosols // Cancer. Lett. – 1982. – Vol. 16. – P. 327–332.
8. Dabbs D. J., Landreneau R. J., Liu Y. et al. Detection of estrogen receptor by immunohistochemistry in pulmonary adenocarcinoma // Ann. Thorac. Surg. – 2002. – Vol. 73, N 2. – P. 403–406.
9. Di Nunno L., Larsson L. G., Rinehart J. J. et al. Estrogen and progesterone receptors in non-small cell lung cancer in 248 consecutive patients who underwent surgical resection // Arch. of Pathol. and Laborat. Med. – 2000. – Vol. 124, N 10. – P. 1467–1470.
10. Earle C. Craig, Evans K. William. Systemic chemotherapy offers modest improvement in survival and quality of life for patients with metastatic NSCLC, and does so at a reasonable cost, but it can be associated with toxicity // Cancer. Control. J. – 2006. – Vol. 4, N 4. – P. 8–13.
11. Ferlay J., Shin H. R., Bray F. et al Estimates of worldwide burden of cancer in 2008 // Int. J. Cancer. – 2010. – Vol. 127. – P. 2893–2917.
12. Perez E. A., Gandara D. R., Edelman M. J. et al. Phase I trial of high-dose tamoxifen in combination with cisplatin in patients with lung cancer and other advanced malignancies // Cancer Invest. – 2003. – Vol. 21. – P. 1–6.
13. Philip P. A., Harris A. L. Potential for protein kinase C inhibitors. Concept mechanisms, and new targets for chemotherapy // Eds F. M. Muggia, Boston. – 1995. – P. 3–28
14. Shen H., Yuan Y., Sun J. et al. Combined tamoxifen and gefitinib in non-small cell lung cancer shows antiproliferative effects // Biomed. Pharmacother. – 2010. – Vol. 64, N 2. – P. 88–92.
15. 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. – Vol. 65, N 4. – P. 1459–1470.
16. Stuart N. S., Philip P., Harris A. L. et al. High-dose tamoxifen as an enhancer of etoposide cytotoxicity. Clinical effects and in vitro assessment in p-glycoprotein expressing cell lines // Br. J. Cancer. – 1992. – Vol. 66, N 5. – P. 833–839.
17. Su J. M., Hsu H. K., Chang H. et al. Expression of estrogen and progesterone receptors in non-small-cell lung cancer: immunohistochemical study // Anticancer Res. – 1996. – Vol. 16, N 6B. – P. 3803–3806.
18. Trump D. L., Smith D. C., Ellis P. G. et al. High-Dose Oral Tamoxifen, a Potential Multidrug-Resistance-Reversal Agent: Phase I Trial in Combination With Vinblastine // J. Nat'l Cancer Inst. – 1992. – Vol. 84. – P. 1811–1816.
19. Yang C.-H., Cheng A.-L., Yeh K.-H. et al. High dose tamoxifen plus cisplatin and etoposide in the treatment of patients with advanced, inoperable nonsmall cell lung carcinoma // Cancer. – 1999. – Vol. 86. – P. 415–420.

ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСОКОДОЗНОЙ ТАМОКСИФЕНОТЕРАПИИ
В КОНСЕРВАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЁГКОГО III–IV СТАДИИ

А. В. Каджоян, А. И. Шевченко (Запорожье)

Рак лёгкого остаётся основной причиной онкологической смертности. Эффективность лечения местнораспространённого и метастатического немелкоклеточного рака лёгкого (НМКРЛ) невысокая. Одним из перспективных новых направлений в лечении НМКРЛ является включение антиэстрогенов (тамоксифен) в стандартные схемы химиотерапии. Проанализирована экспрессия рецепторов эстрогенов альфа (ER α) и прогестерона (PR) в опухолевой ткани, непосредственный эффект и выживаемость больных НМКРЛ III–IV стадии при химиогормональном лечении с применением тамоксифена. При исследовании ER α - и PR-рецепторного статуса у больных НМКРЛ отмечена их совместная экспрессия только у 1 (2 %) больного. Установлено, что при использовании высоких доз тамоксифена в комбинации с полихимиотерапией годичная выживаемость и медиана выживаемости (55 % и 13,1 мес соответственно) достоверно выше ($P = 0,00055$), чем в группе больных, получавших только химиотерапию (32 % и 9,5 мес соответственно).

Ключевые слова: немелкоклеточный рак лёгкого, рецепторы, тамоксифен, выживаемость.

THERAPEUTIC ROLE OF HIGH DOSE TAMOXIFEN THERAPY
IN CONSERVATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH III–IV STAGES
OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

A. V. Kadzhoian, A. I. Shevchenko (Zaporozhe, Ukraine)

Zaporozhye state medical university, Chair of oncology

Lung cancer is currently the leading cause of cancer-related death. The effectiveness of treatment of locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) remains low. One of the promising new directions in NSCLC treatment is the inclusion of antiestrogens (tamoxifen) to standard chemotherapy regimens. Expression of estrogen (ER α) and progesterone (PR) receptors in the tumor tissue, objective effect and NSCLC patients' survival at chemohormonal treatment with tamoxifen use were analysed. ER α and PR-receptor status study in patients with NSCLC revealed presence of expression only in 1 (2 %) patient. One-year and median survival (55 % and 13.1 months respectively) at high-dose tamoxifen therapy use in combination with chemotherapy were established to be significantly higher ($P = 0,00055$) than in patients, which received only chemotherapy (32 % and 9.5 months respectively).

Key words: non-small cell lung cancer, receptors, tamoxifen, survival.

УДК 616.24–006.6–036.4–085.28–035:616–006.6–018–044.955

Поступила 15.04.2013

А. П. КОЛЕСНИК

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ
У БОЛЬНЫХ С РАННИМИ СТАДИЯМИ
НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ИНДЕКСА ПРОЛИФЕРАЦИИ ОПУХОЛИ

Кафедра онкологии (зав. – проф. А. И. Шевченко)

Запорожского государственного медицинского университета <kap_kan@mail.ru>

Вопрос об использовании адьювантной полихимиотерапии (АПХТ) у больных с ранними стадиями немелкоклеточного рака лёгкого (НМКРЛ) остаётся дискуссионным. Для индивидуализации назначения АПХТ возможно применение молекулярных прогностических/предиктивных маркёров. Мы изучали эффективность АПХТ у больных с ранними стадиями НМКРЛ в зависимости от пролиферативной активности (ПА) опухоли. Под наблюдением находилось 254 больных с I–II стадией НМКРЛ. Экспрессия маркера пролиферации Ki-67 определена у 95 больных, получавших АПХТ, и у 122 лиц, не принимавших дополнительного лечения. Индекс пролиферации оценивали следующим образом: 0–5 % иммунопозитивных клеток – 0 баллов, 6–25 % – 1 балл, 26–50 % – 2 балла, 51–75 % – 3 балла, 76–100 % – 4 балла. Экспрессию ≥ 2 баллов считали высокой. При оценке ПА опухоли у больных с ранними стадиями НМКРЛ отмечено, что средний индекс пролиферации составил 37,6 % (95 % ДИ, 33,8–41,5 %), медиана выживаемости больных со II стадией НМКРЛ – 39,7 мес при АПХТ и без дополнительного лечения – 21,4 мес. Отмечается тенденция к увеличению выживаемости больных со II стадией при АПХТ, однако различие в выживаемости статистически недостоверно ($P = 0,16$). Выживаемость 75% больных с высоким индексом пролиферации без АПХТ составила 10,5 мес, медиана – 18 мес, 29,9 мес пережили 25 % пациентов. В группе после АПХТ выживаемость 75% больных составила 34,4 мес, медиана не достигнута. Разница выживаемости двух групп статистически достоверна ($P < 0,0001$). Таким образом, индивидуализация назначения АПХТ больным с ранними стадиями НМКРЛ позволяет улучшить результаты лечения и избежать нецелесообразного назначения токсической терапии.

Ключевые слова: адьювантная химиотерапия, немелкоклеточный рак лёгкого, Ki-67, выживаемость.