

А. В. Каджоян

## Аналіз перебігу недрібноклітинного раку легені III–IV стадій при застосуванні високодозової антиестрогенної терапії в комплексному хіміопроменевому лікуванні хворих

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** тамоксифен, естрогенних рецепторів модулятори.

З метою покращення результатів лікування недрібноклітинного раку легенів III–IV стадій шляхом призначення високодозової тамоксифенотерапії в комбінації зі стандартними схемами лікування з урахуванням імуногістохімічного профілю пухлини обстежили та пролікували 191 пацієнта. За допомогою імуногістохімічного методу у тканині недрібноклітинного раку легені III–IV стадій встановили низьку експресію рецепторів естрогену  $\alpha$  і прогестерону (1,7%) та доволі високу експресію рецепторів естрогену  $\beta$  (50,8%). Поділ пацієнтів на групи з наявністю або відсутністю рецепторів естрогену  $\beta$  дав змогу клінічно показати різні механізми дії та можливості застосування антиестрогенної терапії в комплексному лікуванні заздалегідь недрібноклітинного раку легенів. Виявили, що ефективність лікування та загальна виживаність хворих, яким до стандартних схем лікування додавали високі дози тамоксифену, є значно кращими (однорічна виживаність та медіана виживаності – 48,9% та 12 місяців відповідно), ніж у пацієнтів, які отримували тільки стандартне консервативне протипухлинне лікування (однорічна виживаність та медіана виживаності – 28,2% та 9 місяців відповідно). Це свідчить про антиестрогенну дію тамоксифену та негормональні механізми його протипухлинної дії.

### Анализ течения запущенного немелкоклеточного рака легкого при использовании высокодозной антиэстрогенной терапии в комплексном химиолучевом лечении больных

А. В. Каджоян

С целью улучшения результатов лечения немелкоклеточного рака легких III–IV стадий путем назначения высокодозной тамоксифенотерапии в комбинации со стандартными схемами лечения и учитывая иммуногистохимический профиль опухоли обследовали и пролечили 191 пациента. С помощью иммуногистохимического метода в ткани немелкоклеточного рака легкого III–IV стадий установлена низкая экспрессия рецепторов эстрогена  $\alpha$  и прогестерона (1,7%) и достаточно высокая экспрессия рецепторов эстрогена  $\beta$  (50,8%). Разграничение пациентов на группы с наличием или отсутствием рецепторов эстрогена  $\beta$  позволило клинически показать различные механизмы действия и возможности применения антиэстрогенной терапии в комплексном лечении запущенного немелкоклеточного рака легких. Показано, что эффективность лечения и общая выживаемость больных, которым к стандартным схемам лечения добавляли высокие дозы тамоксифена, значительно лучше (одногодичная выживаемость и медиана выживаемости – 48,9% и 12 месяцев соответственно), чем у пациентов, получавших только стандартное консервативное противоопухолевое лечение (одногодичная выживаемость и медиана выживаемости – 28,2% и 9 месяцев соответственно). Это свидетельствует об антиэстрогенном действии тамоксифена и о негормональных механизмах его противоопухолевого действия.

**Ключевые слова:** тамоксифен, легких новообразования, эстрогенных рецепторов модуляторы.**Патология.** – 2014. – №3 (32). – С. 100–104

### Analysis of advanced non-small cell lung cancer course during high dose antiestrogen therapy use in complex chemoradiotherapy treatment of patients

А. В. Каджоян

**Aim.** To analyze the advanced non-small cell lung cancer course during high dose antiestrogen therapy use in complex chemoradiotherapy treatment of patients.

**Methods and results.** With the help of immunohistochemical method the low expression of estrogen  $\alpha$  and progesterone (1.7%) receptors but rather high expression of estrogen  $\beta$  receptors (50.8%) were established. Separation of patients into the groups with the presence or absence of estrogen  $\beta$  receptors allowed to show in clinical terms different mechanisms of action and the possibility of antiestrogen therapy use in the treatment of advanced non-small cell lung cancer.

**Conclusion.** Effectiveness of treatment and overall survival were shown to be statistically better in patients who received high doses of tamoxifen in addition to standard treatment regimens (one-year and median survival – 48.9% and 12 months, respectively) than in patients who received only standard conservative anticancer treatment (one-year and median survival – 28.2% and 9 months, respectively), which was caused by the antiestrogenic effect of tamoxifen and its non-hormonal mechanisms of antitumor action.

**Key words:** Lung Neoplasms, Tamoxifen, Estrogen Receptor Modulators.**Pathologia.** 2014; №3 (32): 100–104

Залежно від клінічних умов протягом лікування хворих на недрібноклітинний рак легені (НДКРЛ) III–IV стадій використовують радикальне чи паліативне хірургічне втручання, хімотерапевтичний, променевий методи, таргетну терапію або комбінацію цих методів, але їхня ефективність залишається невисокою [1].

Пошуки нових нетрадиційних шляхів лікування та подолання резистентності раку легенів до хіміопрепаратів зумовили необхідність оцінювання його гормональної чутливості для вирішення питання про можливість включення ендокринного компонента до схем комплексного лікування.

Результати останніх досліджень свідчать про наявність рецепторів стероїдних гормонів у пухлинах легенів, і це дає підставу для розробки ендокринної терапії раку легені [2,3].

Закордонні публікації, що присвячені застосуванню антиестрогенів, зокрема тамоксифену (ТАМ), у схемах хіміопроменевого лікування цієї патології є поодинокими та суперечливими [4,5]. Механізми такого синергізму пов'язані передусім із наявністю естрогенових рецепторів у клітинах НДКРЛ та антиестрогенною активністю ТАМ і, можливо, з притаманними ТАМ іншими біологічними ефектами, що впливають на естроген-негативні клітини [2–4].

Нечисленні та неоднозначні результати досліджень антиестрогенної терапії в комплексному лікуванні хворих на занедбаний НДКРЛ не показують сповна її ефективності, а отже це питання є актуальним і потребує вивчення.

#### Мета роботи

Покращення результатів лікування недрібноклітинного раку легенів III–IV стадій шляхом призначення високодозової тамоксифенотерапії в комбінації зі стандартними схемами лікування з урахуванням імуногістохімічного профілю пухлини.

#### Пацієнти і методи дослідження

З 2006 до 2013 р. на базі Запорізького обласного клінічного онкологічного диспансеру (ЗОКОД) у торакальному відділенні обстежили і пролікували 191 пацієнта з діагнозом НДКРЛ III–IV стадій. У дослідженні взяли участь 166 чоловіків і 25 жінок, середній вік –  $60,2 \pm 0,6$  року.

Умови для включення в дослідження: добровільна інформована згода хворого, гістологічно та/або цитологічно верифікований діагноз НДКРЛ, загальний стан пацієнта за ECOG 0–2 бали, задовільні показники гематологічного та біохімічного аналізів крові, відсутність попереднього спеціального лікування. Дослідження відповідало всім вимогам морально-етичних норм відповідно до правил ІСН/GCP, Гельсінської декларації (1964), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та законодавству України (протокол засідання комітету з питань біоетики Запорізького державного медичного університету №1 від 30.01.2014 р.).

Для порівняльного аналізу всіх хворих поділили на дві групи. До основної групи включили 94 пацієнти, які перорально отримували ТАМ у дозі 100–120 мг/д, розділену на 2 приймання; тамоксифенотерапію починали за 2–3 дні до початку хіміотерапії, продовжували протягом усього циклу та ще 2–3 дні після її завершення. До групи порівняння включили 97 хворих, яким призначали поліхіміотерапію (ПХТ) без додавання до схеми лікування ТАМ. Групи зіставні за співвідношенням чоловіків і жінок, середнім віком хворих на момент включення в дослідження, локалізацією, стадією пухлинного процесу, морфологічним типом НДКРЛ та кількістю осіб, які отримали променеви терапію і різні схеми ПХТ ( $p > 0,05$ ).

Хворі основної групи та групи порівняння одержували хіміопрепарати першої лінії терапії на основі платино-

вих дуплетів. ПХТ другої лінії (доцетаксел  $75 \text{ мг/м}^2$  + цисплатин  $80 \text{ мг/м}^2$  / карбоплатин ПФК  $6 \text{ мг} \times \text{хв} \times \text{мл}^{-1}$  – перший день, кожні три тижні) одержали 30 хворих основної і 23 пацієнти з групи порівняння. Хіміотерапію (ХТ) припиняли у випадку загрозливих для життя токсичних ефектів або при прогресуванні пухлини. Перед кожним наступним курсом ПХТ і тамоксифенотерапії виконували фізикальне обстеження, а також загальний і біохімічний аналізи крові.

Основним методом оцінювання об'єктивної відповіді на лікування був рентгенологічний. Комп'ютерну томографію (КТ) або рентгенограми органів грудної порожнини для оцінювання відповіді пухлини на терапію (за системою Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – RECIST v.1.1) виконували після кожних 2–3 курсів лікування.

За показаннями пацієнтам обох груп призначали променеви терапію (ПТ) відповідно до загальноприйнятих стандартів лікування НДКРЛ (за розподіленою програмою у два етапи, дробовими фракціями, РОД 2 Гр, СОД за 2 етапи – від 60 до 70 Гр). ПТ за радикальною схемою отримували пацієнти з IIIA і IIIB стадіями.

Експресію рецепторів естрогену альфа ( $ER\alpha$ ) і прогестерону (PR) з використанням імуногістохімічного методу (ІГХ) вивчили у пухлинній тканині 62 пацієнтів основної групи (визначення  $ER\alpha$  у 62 і PR у 55 осіб). Дослідили наявність експресії рецепторів естрогену бета ( $ER\beta$ ) у пухлинній тканині 124 хворих на НДКРЛ III–IV стадій (70 хворих з основної групи та 54 пацієнти з групи порівняння). У дослідженні використовували моноклональні антитіла: для визначення  $ER\alpha$  – клони SP1 (у більшості випадків), EP1, ID5, для визначення  $ER\beta$  – клон PPG5/10, для визначення PR – клон Pg 636, SP2.

Математичне опрацювання даних здійснили використовуючи ліцензійний статистичний пакет Statistica 6.0. Показники загальної виживаності розраховували за методом Kaplan-Meier. Різницю показників виживаності окремих груп оцінювали за критерієм log-rank. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ . Під час аналізу зв'язку між показниками використовували методи кореляційного аналізу ( $r$  – коефіцієнт кореляції), аналізували таблиці спряженості з використанням критерію  $\chi^2$ .

#### Результати та їх обговорення

Протягом ІГХ-дослідження встановили наявність експресії  $ER\alpha$  і PR тільки в 1 пацієнтки (1,6% випадків) з аденокарциномою легені ( $ER\alpha$ -позитивна реакція – приблизно в 40% клітин пухлини, PR-позитивна реакція – більше ніж в 1% ядер клітин пухлини). В інших зразках тканини НДКРЛ експресію  $ER\alpha$  і PR не виявили. Дослідивши гістологічний матеріал 124 хворих на НДКРЛ III–IV стадій, позитивну експресію  $ER\beta$  визначили в пухлинній тканині 63 ( $50,8 \pm 4,5\%$ ) хворих: 42 ( $66,7 \pm 5,9\%$ ) з основної та 21 ( $33,3 \pm 5,9\%$ ) пацієнт із групи порівняння.

Оцінили безпосередню відповідь пухлинного процесу на лікування (табл. 1) та показники виживаності (рис. 1) у 191 хворого (94 пацієнти основної та 97 хворих групи контролю) незалежно від експресії  $ER\beta$ .

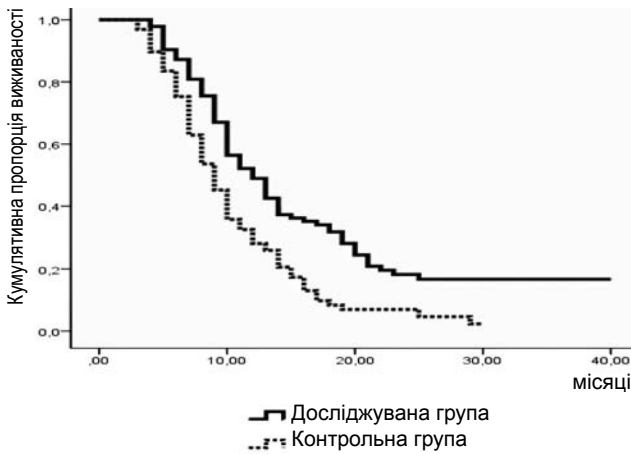


Рис. 1. Криві виживаності хворих основної та групи порівняння за Kaplan-Meier незалежно від експресії ERβ (p<0,05).

Лише в 1 пацієнта основної групи зареєстрували досягнення повного ефекту (1,1±1,1%), але цей випадок повного регресу пухлинного процесу виключили з аналізу для адекватного статистичного опрацювання даних.

Аналіз безпосереднього лікувального ефекту (табл. 1) показав, що у хворих основної групи у порівнянні з пацієнтами групи контролю статистично значущо частіше протягом лікування виявляли частковий регрес, а прогресування пухлинного процесу – рідше (p<0,05).

Порівнюючи криві виживаності обох груп (рис. 1), виявили статистично значущу різницю за логранговим критерієм – p<0,05.

Таблиця 1

**Об’єктивний лікувальний ефект у хворих на НДКРЛ III–IV стадій**

Об’єктивний лікувальний ефект	Кількість хворих основної групи (ПХТ ± ПТ + ТАМ), n (%)	Кількість хворих групи порівняння (ПХТ ± ПТ), n (%)	г, р
Часткова регресія	56 (59,6 ± 5,1 %)	41 (42,3 ± 5,0 %)	0,22 0,002
Стабілізація	30 (31,9 ± 4,8 %)	33 (34,0 ± 4,8 %)	
Прогресування	7 (7,4 ± 2,7 %)	23 (23,7 ± 4,3 %)	
Загалом	93 (100 %)	97 (100 %)	

Однорічна виживаність в основній групі становила 48,9±5,2%, а в контрольній – 28,2±4,6%. Медіана виживаності у групі пацієнтів, які отримували ПХТ/ПТ із додаванням високих доз ТАМ, досягла 12,0±1,1 міс., а в групі хворих, яким призначали тільки ПХТ/ПТ, – 9,0±0,6 міс.

Для з’ясування впливу схеми лікування (ПХТ/ПТ + ТАМ vs ПХТ/ПТ) на об’єктивний лікувальний ефект хворих з експресією ERβ дослідили та порівняли об’єктивний ефект і виживаність пацієнтів основної групи та групи порівняння з наявністю чи відсутністю експресії ERβ.

Дослідивши виживаність хворих основної групи і групи порівняння без експресії ERβ у пухлинній тканині НДКРЛ, встановили: однорічна виживаність в основній групі становила 42,9±9,4%, а в контрольній – лише

23,1±7,5%. Медіана виживаності у групі пацієнтів, які отримували ПХТ/ПТ з додаванням високих доз ТАМ, досягла 10,0±2,2 міс., а у групі хворих, яким призначали тільки ПХТ/ПТ, – 9,0±0,7 міс., (p<0,05; рис. 2).

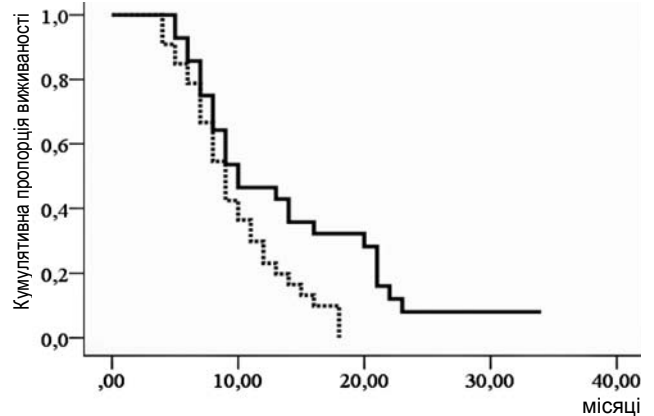


Рис. 2. Криві виживаності хворих основної групи та групи порівняння без експресії ERβ за Kaplan-Meier (p<0,05).

Аналізуючи результати (табл. 2, рис. 2), можна припустити, що кращий об’єктивний лікувальний ефект і виживаність хворих основної групи (на відміну від групи порівняння), якщо не спостерігали експресії ERβ в пухлинній тканині НДКРЛ в обох групах пацієнтів, зумовлений не антиестрогенним ефектом ТАМ, а передусім реалізацією негормональних механізмів його протипухлинної дії. Відомо, що ТАМ здатен інгібувати протеїназу С, ініціювати мітохондріальний тип апоптозу, зменшувати секрецію пухлинними клітинами стимуляторів неоангіогенезу – VEGF і FGF2, підсилювати протипухлинну дію платиновмісних агентів ПХТ тощо.

Таблиця 2

**Об’єктивний лікувальний ефект у хворих основної групи (ПХТ ± ПТ + ТАМ) і групи порівняння (ПХТ ± ПТ) без експресії ERβ**

Об’єктивний лікувальний ефект	Хворі основної групи без експресії ERβ, n (%)	Хворі порівняння без експресії ERβ, n (%)	г, р
Часткова регресія	16 (57,1 %)	10 (30,3 %)	0,28 0,03
Стабілізація	9 (32,2 %)	15 (45,5 %)	
Прогресування	3 (10,7 %)	8 (24,2 %)	
Загалом	28 (100 %)	33 (100 %)	

Для вивчення можливої антиестрогенної дії ТАМ порівняли об’єктивний лікувальний ефект і виживаність хворих основної групи з наявністю та відсутністю експресії ERβ. Аналіз безпосередньої відповіді пухлинного процесу на лікування (табл. 3) у хворих, які одержували у схемах протипухлинного лікування високі дози ТАМ, показав: статистично значущо частіше протягом лікування реєстрували частковий регрес, рідше – прогресування захворювання у хворих із наявністю експресії ERβ на відміну від пацієнтів без такої (p<0,05).

Таблиця 3

**Об'єктивний лікувальний ефект у хворих основної (ПХТ ± ПТ + ТАМ) групи із чи без експресії ERβ**

Об'єктивний лікувальний ефект	Хворі основної групи з експресією ERβ, n (%)	Хворі основної групи без експресії ERβ, n (%)	г, р
Часткова регресія	26 (63,4 %)	13 (46,4 %)	0,27 0,026
Стабілізація	14 (34,1 %)	10 (35,7 %)	
Прогресування	1 (2,5 %)	5 (17,9 %)	
Загалом	41 (100 %)	28 (100 %)	

Порівняння кривих виживаності серед хворих основної групи з наявністю та відсутністю експресії ERβ (рис. 3) показало, що статистично значущо краще виживаність була у хворих основної групи з позитивною експресією ERβ, ніж у хворих тієї ж групи без експресії ERβ (p<0,05).

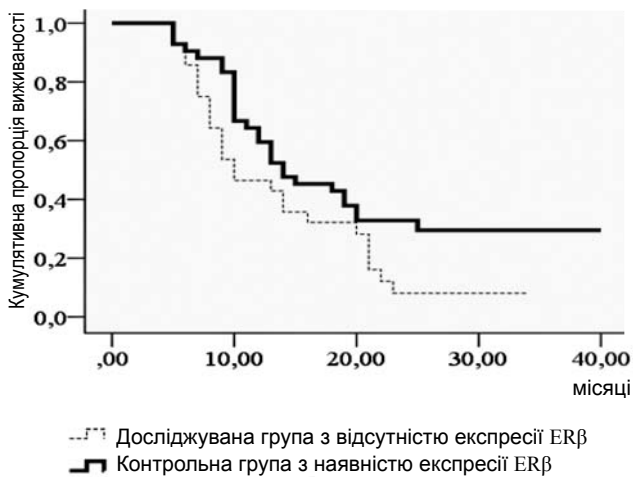


Рис. 3. Криві виживаності хворих основної групи (ПХТ ± ПТ + ТАМ) із чи без експресії ERβ за Kaplan-Meier (p<0,05).

Однорічна виживаність в основній групі з наявністю експресії ERβ становила 59,5±7,6%, а без експресії ERβ – тільки 42,9±9,4%. Медіана виживаності у групі пацієнтів із позитивною експресією ERβ, які отримували ПХТ/ПТ із додаванням високих доз ТАМ, досягла 14,0±2,7 міс., а у хворих без експресії ERβ з аналогічним лікуванням – лише 10,0±2,2 міс.

Факт, що у хворих основної групи з наявністю експресії ERβ, які одержували зі стандартною схемою лікування додатково високі дози ТАМ, об'єктивна відповідь на лікування та виживаність кращі, ніж у хворих тієї ж групи з аналогічним лікуванням, але без експресії ERβ у пухлинній тканині, свідчить про підвищення безпосередніх і віддалених результатів лікування саме внаслідок реалізації антиестрогенного ефекту ТАМ.

Відомо, що рецептори естрогенів представлені двома основними підтипами: ERα і ERβ [2]. Дані, котрі наве-

дені у публікаціях інших авторів і збігаються з результатами нашого дослідження, вказують на відсутність або низьку частоту експресії ERα і PR при НДКРЛ, це дало змогу зробити висновок про незначну роль цих факторів транскрипції в ініціації та прогресуванні неопластичного процесу в легенях [3,6].

Важливо відзначити, що останніми роками більшість авторів дійшли висновку, що саме ERβ належить ключова роль в індукції проліферації у відповідь на дію естрогену [2,3,7]. Експресія ERβ у тканині НДКРЛ, за даними спеціалізованої літератури, варіює від 9 від 98%; більшість авторів описують її не менше ніж у 30% випадків [2,3]. У нашому дослідженні позитивну експресію ERβ визначили у 51% хворих.

Результати нашого дослідження засвідчили не тільки факт ефективності високодозової тамоксифенотерапії в комплексному лікуванні занедбаного НДКРЛ, але й різні механізми протипухлинної дії ТАМ. Доповнюючи більшість досліджень, які показали механізми дії високих доз антиестрогенів в експериментальних умовах [5,8–10], клінічно довели ефективність високих доз ТАМ як при ER-позитивних, так і при ER-негативних пухлинах.

Перспективними напрямками в застосуванні ТАМ є можливість його комбінування з іншими сучасними протипухлинними препаратами (зокрема інгібіторами рецепторів епідермального фактора росту), монотерапія ТАМ у випадку протипоказань до хімотерапевтичного та променевого лікування, призначення підтримуючої терапії, використання його в ад'ювантному періоді у хворих з естроген-позитивним НДКРЛ, із паліативною метою у хворих із рецидивом і прогресуванням хіміо- та променеворезистентного НДКРЛ.

**Висновки**

1. За допомогою імуногістохімічного методу у тканині недрібноклітинного раку легені III–IV стадій встановили низьку експресію рецепторів естрогену α і прогестерону (1,7%) та доволі високу експресію рецепторів естрогену β (50,8%).

2. Доведено, що у хворих на НДКРЛ III–IV стадій із наявністю в пухлині експресії ERβ, які додатково отримували зі стандартною схемою лікування високі дози ТАМ, безпосередні та віддалені результати лікування кращі, ніж у хворих з аналогічним лікуванням, але без експресії ERβ. Це зумовлено реалізацією антиестрогенного ефекту ТАМ.

3. Кращі результати лікування хворих на занедбаний НДКРЛ, які додатково отримували зі стандартною схемою лікування високі дози ТАМ, у порівнянні з хворими, які одержували тільки хіміо- або хіміопроменеве лікування, за умови відсутності в пухлині пацієнтів обох груп експресії ERβ, зумовлені реалізацією негормональних механізмів його протипухлинної дії.

**Список літератури**

1. Черных А.В. Современные варианты лечения немелкоклеточного рака легкого / А.В. Черных // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2009. – №2. – С. 150–161.  
 2. Эстрогеновые рецепторы бета – новая мишень в терапии

немелкоклеточного рака легкого / М.И. Давыдов, Т.А. Богущ, Б.Е. Полоцкий, С.А. Тюляндин // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – №2. – С. 16–22.  
 3. Baik C.S. Estrogen Signaling in Lung Cancer. An Opportunity for Novel Therapy / C.S. Baik, K.D. Eaton // Cancers. – 2012.

- Vol. 4. – P. 969–988.
- Chen Y.M. Combination chemotherapy with tamoxifen, ifosfamide, epirubicin and cisplatin in extensive-disease small-cell lung cancer / Y.M. Chen, R.P. Perng, K.Y. Yang // *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)*. – 2000. – Vol. 63. – P. 605–611.
  - Perez E.A. Phase I trial of high-dose tamoxifen in combination with cisplatin in patients with lung cancer and other advanced malignancies / E.A. Perez, D.R. Gandara, M.J. Edelman et al. // *Cancer Invest.* – 2003. – Vol. 21(1). – P. 1–6.
  - Di Nunno L. Estrogen and progesterone receptors in non-small cell lung cancer in 248 consecutive patients who underwent surgical resection / L. Di Nunno, L.G. Larsson, J.J. Rinehart et al. // *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. – 2000. – Vol. 124. – № 10. – P. 1467–1470.
  - Stabile L.P. Combined analysis of estrogen receptor  $\beta$ -1 and progesterone receptor expression identifies lung cancer patients with poor outcome / L.P. Stabile, S. Dacic, J.M. Siegfried // *Clin. Cancer Res.* – 2011. – Vol. 17(1). – P. 154–164.
  - Tamoxifen induces the expression of maspin through estrogen receptor-N1 / Z. Liu, H.Y. Shi, Z. Nawaz et al. // *Cancer Lett.* – 2009. – Vol. 209. – P. 55–65.
  - Philip P.A. Potential for protein kinase C inhibitors. Concept mechanisms, and new targets for chemotherapy / P.A. Philip, A.L. Harris ; Eds FM Muggia. – Boston, 1995. – P. 3–28.
  - Tamoxifen modulation of cisplatin cytotoxicity in human malignancies / E.F. McClay, K.D. Albright, J.A. Jones et al. // *International Journal of Cancer*. – 1993. – Vol. 55. – P. 1018–1022.
  - Chernykh, A. V. (2009). Sovremennyye varianty lecheniya nemelkokletochnogo raka legkogo [Contemporary variants of treatment of non-small cell lung carcinoma]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*, 2, 150–16. [in Russian].
  - Davydov, M. I., Bogush, T. A., Polockij, B. E., & Tyulyandin, S. A. (2012). Estrogenovyye receptory beta – novaya misha v terapii nemelkokletochnogo raka legkogo [Estrogen beta receptors – new target in non-small cell lung cancer treatment]. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*, 2, 16–22. [in Russian].
  - Baik, C. S., & Eaton, K. D. (2012). Estrogen Signaling in Lung Cancer. An Opportunity for Novel Therapy. *Cancers*, 4, 969–988. doi: 10.3390/cancers4040969.
  - Chen, Y. M., Perng, R. P., & Yang, K. Y. (2000). Combination chemotherapy with tamoxifen, ifosfamide, epirubicin and cisplatin in extensive-disease small-cell lung cancer. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)*, 63, 605–611.
  - Perez, E. A., Gandara, D. R., & Edelman, M. J. (2003). Phase I trial of high-dose tamoxifen in combination with cisplatin in patients with lung cancer and other advanced malignancies. *Cancer Invest.*, 21(1), 1–6.
  - Di Nunno, L., Larsson, L. G., & Rinehart, J. J. (2000). Estrogen and progesterone receptors in non-small cell lung cancer in 248 consecutive patients who underwent surgical resection. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 124(10), 1467–1470. doi: 10.1043/0003-9985(2000)124<1467:EAP-RIN>2.0.CO;2.
  - Stabile, L. P., Dacic, S., Stabile, L. P., & Siegfried, J. M. (2011). Combined analysis of estrogen receptor  $\beta$ -1 and progesterone receptor expression identifies lung cancer patients with poor outcome. *Clin. Cancer Res.*, 17(1), 154–164. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0992.
  - Liu, Z., Shi, H. Y., & Nawaz, Z. (2009). Tamoxifen induces the expression of maspin through estrogen receptor-N1. *Cancer Lett.*, 209, 55–65.
  - Philip, P. A., & Harris, A. L. (1995). *Potential for protein kinase C inhibitors. Concept mechanisms, and new targets for chemotherapy*. Boston.
  - McClay, E. F., Albright, K. D., Jones, J. A., Christen, R. D. & Howell, S. B. (2010). Tamoxifen modulation of cisplatin cytotoxicity in human malignancies. *International Journal of Cancer*, 55, 1018–1022. doi: 10.1002/ijc.2910550623.

#### References

#### Відомості про автора:

Каджоян А.В., асистент каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет, E-mail: Artemijan@mail.ru.

Надійшла в редакцію 19.11. 2014 р.