



КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ MDR1/PGP 170 ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.А. Енгай, И.В. Поддубная, Н.Н. Тупицын, Е.Б. Мечетнер

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, кафедра онкологии РМАПО, Москва

CLINICAL AND IMMUNOLOGIC IMPORTANCE OF MDR1/PGP 170 EXPRESSION IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

D.A. Yengay, I.V. Poddubnaya, N.N. Tupitsin, Ye.B. Mechetner

State Institution N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

Department of oncology of Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow

Clinical, morphologic and immunohistochemical data of 51 patients with stage T2N1-3M0 breast cancer treated in the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Sciences in 2002 was analyzed. Expression of Pgp 170 was found in 19 patients. Relationship between immunophenotype of stage T2N1-3M0 breast cancer cells and main clinical and morphologic features, treatment provided and expression of multiple drug resistance gene MDR1.

Актуальность

Интерес к изучению множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) при раке молочной железы (РМЖ), а также при других опухолях возник около 30 лет назад. Среди многочисленных исследованных механизмов МЛУ наиболее изученным на сегодняшний день является механизм выброса токсических веществ из резистентных клеток с помощью трансмембранного белка Р-гликопротеина-170 (Pgp 170), кодируемого геном *MDR1*. Активность Pgp 170 определяет резистентность клеток к таким противоопухолевым агентам, как антрациклины, таксаны и другим, применяемым в терапии РМЖ. По мнению многих ученых, занимающихся исследованием биологии рака, различные сигнальные пути в опухолевой клетке взаимосвязаны. Таким образом, процессы адгезии, апоптоза и многие другие, включая энергезависимые, могут быть также изучены в резистентной клетке. Многочисленные работы по исследованию гена МЛУ скорее говорят о том, что ясности по данному вопросу у современных ученых нет, и это определяет необходимость дальнейших исследований в данной области. Однако с клинической точки зрения имеют значение следующие аспекты: во-первых, отрицательная прогностическая роль экспрессии MDR1/Pgp 170, во-вторых, разработка таргетных препаратов, и, в-третьих, «усиление» стандартной схемы химиотерапии (ХТ) для больных с положительной экспрессией MDR1/Pgp 170.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования послужили данные клинического, морфологического и иммуногистохимического обследования 51 больной РМЖ T2N1—3M0 стадии. Пациентки проходили лечение в различных отделениях РОНЦ

им. Н.Н. Блохина РАМН в 2002 г. Диагноз РМЖ был доказан морфологически у всех больных. Возраст их находился в пределах 36—77 лет (медиана — 54 года). У большинства (32, 63%) пациенток была сохранена менструальная функция и только у 1/3 (19, 37%) больных отмечено состояние менопаузы длительностью более 5 лет. На первом этапе всем больным проведено оперативное лечение. По гистологическому строению опухоли распределились следующим образом: инфильтрирующий протоковый рак — 31 (61%) больная, инфильтрирующий дольковый рак — 12 (23%), другие гистологические формы — 8 (16%). Больные были прослежены в течение 42—54 мес (медиана — 45 мес). За время наблюдения отдаленные метастазы возникли у 14 из них, от прогрессирования заболевания умерли 3 женщины. Из всей группы исследованных больных у 14 (27%) установлено прогрессирование заболевания в сроки от 2 до 45 мес. При иммунофенотипировании клеток первичной опухоли использованы моноклональные антитела к эпителиальным антигенам, антигенам главного комплекса гистосовместимости, лейкоцитарным антигенам, трансферриновому рецептору, рецептору апоптоза, молекуле адгезии. При иммунофенотипировании опухолевых клеток результаты реакций учитывали полуколичественным методом. Математическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью пакета программ «Статистика для Windows» (StatSoft Inc., 1996, Version 5,0).

Результаты

Экспрессия Pgp 170 обнаружена с помощью моноклонального антитела UIC-2 у 19 (37%) пациенток. Изучена взаимосвязь иммунофенотипа клеток РМЖ T2N1—3M0 стадии с основными клинико-морфологическими признаками, прове-

денным лечением, а также с экспрессией гена МЛУ.

Исследованная группа больных РМЖ Т2N1—3M0 стадии обладала прогностически неблагоприятными иммунофенотипическими признаками: низкий уровень экспрессии молекул гистосовместимости HLA I и II классов, молекулы апоптоза CD95, довольно высокий уровень экспрессии молекул адгезии ICAM-1 и рецептора трансферрина CD71, а также низкая активность туморинфильтрирующих лимфоцитов. При исследовании частоты экспрессии антигенов Pgr 170 и CD95 выявлено, что в подгруппе больных Pgr 170+ с мономорфно представленных CD95-клеток в 1,5 раза меньше, чем в подгруппе Pgr 170-: 3 (16%) из 19 и 8 (25%) из 32 соответственно. Различия статистически высокодостоверны, $p=0,00012$. При сопоставлении экспрессии молекулы Pgr 170 с экспрессией молекулы адгезии ICAM-1 также наблюдалась положительная корреляция, $p=0,014$. Впервые обнаружена достоверная корреляция экспрессий молекул CD45, CD71 и CD95 с экспрессией молекулы ICAM-1. Показано также, что больные РМЖ исследованной группы имели целый ряд традиционно неблагоприятных клиникo-морфологических признаков: сохранную менструальную функцию (63%), III степень злокачественности (22%), большой (>3 см) размер опухолевого узла (55%), наличие метастазов в 6—10 аксиллярных лимфоузлах (26%) и, наконец, отрицательный рецепторный статус — РЭ-, РП- (51%). Выявлено несколько статистически значимых ассоциаций экспрессии Pgr 170: с морфологическим вариантом опухоли ($p=0,007$), степенью злокачественности ($p=0,00006$), а также с числом метастатически пораженных лимфоузлов ($p=0,05$), что может косвенно свидетельствовать о сильном отрицательном прогностическом влиянии экспрессии гена МЛУ при РМЖ Т2N1—3M0 стадии. Не выявлено каких-либо особенностей экспрессии гена МЛУ MDR1/Pgr 170 у больных РМЖ Т2N1—3M0 стадии в связи с объемом операции, проведением послеоперационной лучевой и гормональной терапии. Был выполнен статистический анализ взаимосвязи прогрессирования РМЖ в исследованной группе больных с экспрессией молекулы Pgr 170.

Обнаружено, что из всей группы больных с Pgr 170+ прогрессирование РМЖ отмечено у 37%, в то время как в группе Pgr 170- — только у 22% женщин, т.е. почти вдвое меньше; различия статистически достоверны, $p=0,0026$ (см. таблицу).

Таким образом, экспрессия MDR1/Pgr 170 достоверно выше у больных с прогрессированием РМЖ Т2N1—3M0 стадии.

Получено весьма важное, на наш взгляд, наблюдение: повышенная экспрессия Pgr 170 отмечена при прогрессировании на антрациклинсо-держажих схемах.

В изученной группе больных прогрессирование РМЖ не зависело от экспрессии гена MDR1 в группе больных, получивших в адъювантном режиме 4 и 6 циклов поли-ХТ (ПХТ) по схеме CAF (циклофосфан, адриабластин, фторурацил), $p=0,04$ и $p=0,1$ соответственно. Однако число больных с положительной экспрессией гена МЛУ почти в 2 раза выше в подгруппе больных с прогрессированием РМЖ по сравнению с другой подгруппой (58 и 30% соответственно), различия статистически недостоверны.

В группе больных с прогрессированием РМЖ ($n=14$) из 9 (64%) пациенток, имевших II степень злокачественности, положительная экспрессия Pgr 170 наблюдалась в 5 (56%) случаях. В группе больных без прогрессирования заболевания ($n=31$) аналогичный показатель зафиксирован у 12 (39%) пациенток, т.е. в 1,4 раза меньше. Таким образом, пропорция больных с Pgr 170+ и II степенью злокачественности больше именно в группе пациенток с прогрессированием заболевания, и, возможно, в данном случае экспрессия гена МЛУ служит маркером плохого прогноза для исследуемых больных.

Еще более интересные данные получены при анализе подгрупп больных с Pgr 170+ и III степенью злокачественности. В группе больных с прогрессированием заболевания, имевших III степень злокачественности, экспрессия Pgr 170 отмечена в 40% случаев, в то время как у пациенток без прогрессирования РМЖ экспрессии Pgr 170 при III степени злокачественности не установлено.

Очевидно, интерпретация данных, выявленных при анализе столь малых выборок, весьма

Взаимосвязь прогрессирования РМЖ с экспрессией Pgr 170

Категория больных	Экспрессия		Итого
	Pgr 170-	Pgr 170+	
Без прогрессирования РМЖ	25 (78)	12 (63)	37
С прогрессированием РМЖ	7 (22)	7 (37)	4
Всего ...	32 (100)	19 (100)	51

Примечание. В скобках представлен процент больных.

спорна, тем не менее мы можем предположить, что больные с III степенью злокачественности и положительной экспрессией Pgr 170 подвержены риску (в 40% случаев, исходя из нашего исследования) появления отдаленных метастазов в ближайшие 45 мес, что может являться основанием для пересмотра тактики адъювантной терапии.

Таким образом, выявлена статистически достоверная ассоциация экспрессии гена *MDR1*/Pgr 170 с прогрессированием РМЖ T2N1—3M0 стадии в первые 45 мес, а также с адъювантной ПХТ. В нашем исследовании больные с экспрессией Pgr 170 получали антрациклинсодержащие схемы, но не схему CMF (циклофосфамид, метотрексат, фторурацил). Возможно, в данном случае наши результаты отчасти обусловлены «биологическими» особенностями резистентных опухолей: раковые клетки, «выжившие» во время проведения ХТ,

обладают повышенным метастатическим потенциалом, что в свою очередь влияет на результаты ПХТ и в дальнейшем — на срок до прогрессирования заболевания.

Выводы

Таким образом, у больных с *MDR1*/Pgr 170+ T2N1—3M0 стадии отмечают целый ряд прогностически неблагоприятных иммунофенотипических признаков, взаимосвязанных как между собой, так и с клинико-морфологическими характеристиками, имеющими также отрицательное прогностическое значение и в конечном счете определяющие высокую частоту прогрессирования и короткую безрецидивную выживаемость. Дальнейшие, более углубленные исследования иммунофенотипа опухолевых клеток позволят в будущем оптимизировать схемы адъювантного лечения больных РМЖ.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Артамонова Е.В. Иммунологическая микрогетерогенность рака молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1992.
2. Артамонова Е.В., Кадагидзе З.Г., Летягин В.П. и др. Экспрессия рецептора трансферрина (CD 71) клетками рака молочной железы. Мед иммунол 2003;1—2 (5):143—8.
3. Артамонова Е.В., Тупицын Н.Н., Огнерубов Н.А., Кадагидзе З.Г. Экспрессия мономорфных детерминант молекул главного комплекса гистосовместимости I и II классов клетками рака молочной железы. Иммунология 2005;(5):284—7.
4. Барышников А.Ю., Тоневицкий А.Г. Моноклональные антитела в лаборатории и в клинике. М.; 1997. с. 99—105.
5. Барышников А.Ю., Степанова Е.В. Проблемы лекарственной резистентности. В сб.: Материалы третьей ежегодной Российской онкологической конференции 29 ноября—1 декабря 1999 г., Санкт-Петербург.
6. Барышников А.Ю. Взаимоотношение опухоли и иммунной системы организма. Вестн онкол 2003;(5):13—7.
7. Володько Н.А. Местные клеточные иммунные реакции при раке молочной железы (клинико-иммуноморфологическое исследование). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Киев; 1988.
8. Рак молочной железы. Под ред. Н.Е. Кушлинского, С.М. Портного, К.П. Лактионова. М., Изд-во РАМН; 2005. с. 180.
9. Ставровская А.А. Клеточные механизмы множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток. Биохимия 2000;65(1):112—26.
10. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1998 г. М.; 2000.
11. Тупицын Н.Н., Кадагидзе З.Г., Блохина Н.Г. Экспрессия лейкоцитарных и родственных им антигенов на клетках рака молочной железы человека. Экспер онкол 1990;12(2):54—8.
12. Brooks P.C. Cell adhesion molecules in angiogenesis. Cancer Metastasis Rev 1996;15:187—94.
13. Parkin D., Pisani P., Ferley J. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 1999;49:33—64.
14. Moller P., Mattfeldt T., Gross C. et al. Expression of HLA-A, -B, -C, -DR, -DP, -DQ, and of HLA-D-associated invariant chain (Ii) in non-neoplastic mammary epithelium, fibroadenoma, adenoma, and carcinoma of the breast. Am J Pathol 1989;135(1):73—83.



Уважаемые коллеги!

Подписаться на журнал
«ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ»
 на 2009 г. можно в любом отделении связи.
 Подписной индекс в каталогах:
 «Почта России» — **12286**,
 «Пресса России» — **42166**.

