

стном использовании циклоферона и доксорубицина, на наш взгляд, требует более осторожного использования этого иммуномодулятора одновременно с полихимиотерапией в клинических условиях. В то же время достоверное и своеобразное противоопухолевое совместное действие доксорубицина и цитокинов, выделенных из аутокрови, указывает на реальную возможность и целесообразность применения этой методики в лечении РМЖ.

Результаты, полученные в 5-й серии эксперимента, где сыворотка из аутокрови вызывает практически полную остановку деления клеток и сопровождается индукцией апоптоза (АИ 8,1%, $p < 0,05$) и некроза в опухоли (по-видимому, за счет высвобождения из лимфоцитов фактора некроза опухоли), открывают совершенно новые перспективы в лечении злокачественных опухолей с использованием естественных цитокинов.

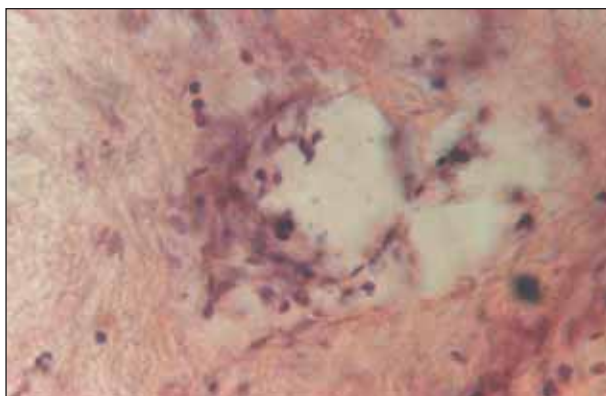


Рис. 5. Участок опухоли молочной железы после 24-часового инкубирования в питательной среде RPMI-1640 с аутосывороткой после УЗО. В центре некротическая гибель клеток, справа и слева апоптотическая гибель клеток. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение около 10, общее — 40

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронцова А.Л. Исследование возможной роли интерферона в сопротивляемости клетки процессу злокачественной трансформации. В кн.: Канцерогенез, методы диагностики и лечения опухолей. Киев, 1971. с. 37—8.
2. Воронцова А.Л. Роль интерферона в противоопухолевой резистентности. Экспер онкол 1989;6(11):49—54.
3. Воронцова А.Л., Гаврина Г.Б., Кудрявец Ю.И., Захарычев В.Д. Сывороточный тест для определения риска появления метастазов у онкологических больных. Экспер онкол 1991;(13):25—7.
4. Воронцова А.Л., Кудрявец Ю.И., Фадеев В.А. Влияние интерферона на токсический эффект и противоопухолевую активность винбластина при комбинированной терапии метастазирующей карциномы Льюис. Экспер онкол 1984;(6):54—7.
5. Воронцова А.Л., Кудрявец Ю.И., Фадеев В.А., Балицкий К.П. Антиметастатическое действие интерферона при хирургическом удалении экспериментальных опухолей. Экспер онкол 1983;(5):45—9.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ НЕОАДЪЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С УЧЕТОМ ИММУНОФЕНОТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А. Субботина, В.П. Лetyagin, Н.Н. Тупицын, И.В. Высоцкая, В.Д. Ермилова

*НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва;
кафедра онкологии ММА им. И.М. Сеченова*

ANALYSIS OF THE RESULTS OF NEOADJUVANT TREATMENT IN PATIENTS WITH CONSIDERATION FOR THE IMMUNOPHENOTYPICAL FEATURES OF BREAST CANCER

A.A. Subbotina, V.P. Letyagin, N.N. Tupitsyn, I.V. Vysotskaya, V.D. Yermilova

Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow; Department of Oncology, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

The efficiency of neoadjuvant chemotherapy is directly related to the expression of CD95 (FAS/APO-1) apoptosis receptor on cancer cells, which is confirmed with the pathomorphism and changes of CD95-positive cells during neoadjuvant chemotherapy (the most effective CAF regimen is cyclophosphan, doxorubicin, and 5-fluorouracil).

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных заболеваний среди женщин. В странах СНГ в 2005 г. его доля составила 17—20%, в России — 30—35% [1]. Ежегодно в мире выявляют около 1 млн новых случаев РМЖ, а к 2010 г. ученые прогнозируют рост заболеваемости до 1,45 млн [2]. Именно поэтому лечение РМЖ — одна из наиболее актуальных проблем в современной клинической онкологии.

В исследованиях РМЖ в настоящее время широкое распространение получили молекулярно-биологические характеристики клеток первичной опухоли: экспрессия различных онкогенов, факторов роста и их рецепторов, молекул, регулирующих апоптоз, рецепторов эстрогенов и прогестерона. Многие из этих показателей являются важными при выборе тактики ведения больных, так как тесно связаны с результатами лечения и прогнозом заболевания. Уровень дифференци-

Таблица 1. Распределение больных РМЖ по стадиям TNM

Стадия	Число больных	
	абс.	%
IIb (T2N1M0)	5	16,1
IIIa (T3N1M0)	4	13,0
IIIb:		
T4N0M0	3	9,7
T4N1M0	10	32,2
T4N2M2	9	29,0
Всего ...	31	100



Рис. 1. Распределение больных РМЖ (%) по овариально-менструальной функции

Таблица 2. Распределение больных по виду неoadъювантного лечения

Схема ХТ	Число больных	
	абс.	%
CAF	16	51,6
CMFVP	15	48,4
Итого ...	31	100

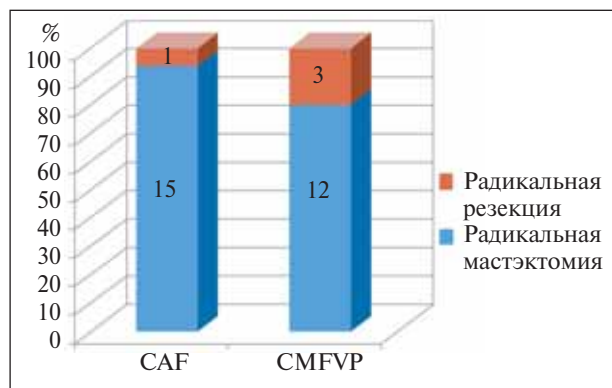


Рис. 2. Распределение больных РМЖ по типу операции в зависимости от примененной схемы ПХТ

ровки злокачественных клеток, экспрессия ими факторов роста и оценка пролиферативной активности опухолевых клеток дают важную информацию об особенностях опухолевого роста [3, 4].

Цель настоящего исследования — оценка взаимосвязи между иммунофенотипом РМЖ и выраженностью патоморфоза опухолевой ткани под влиянием неoadъювантной химиотерапии (ХТ) у больных первичным местно-распространенным РМЖ.

Анализ проводился как в целом по группе, так и в зависимости от примененной схемы неoadъювантной ХТ (циклофосфан, доксорубин, 5-фторурацил — CAF, циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил, винкристин, преднизолон — CMFVP).

В группу исследования вошла 31 больная. Большинство пациенток (70,9%) относились к IIb стадии, на 2-м месте по частоте были больные (16,1%) со IIb стадией, а наименьшее число (13,0%) составляли пациентки с IIIa стадией опухолевого процесса. Данные представлены в табл. 1.

Все пациентки обследовались и лечились в клиниках РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Средний возраст составил 49,3 года. При этом менструальная функция была сохранена у 14 (45,2%) больных, в состоянии перименопаузы находились 2 (6,4%), в менопаузе — 15 (48,4%) женщин. Менопауза сроком от 2 до 5 лет отмечена у 7 (22,6%) больных, от 5 до 10 лет — у 3 (9,6%), свыше 10 лет — у 5 (16,1%) пациенток. Распределение больных по овариально-менструальной функции показано на рис. 1.

У всех пациенток была установлена местно-распространенная стадия заболевания, что потребовало применения индукционной ХТ до оперативного вмешательства. У 15 (48,4%) больных на консервативном этапе лечения (т.е. до операции) проводилась классическая схема CMFVP. В 16 (51,6%) клинических случаях использован режим CAF. Данные представлены в табл. 2.

Хирургическое вмешательство различного объема выполнено всем больным изучаемой группы.

Радикальную резекцию удалось осуществить в 4 (12,9%) клинических случаях, в остальных выполнена радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц ($n=27$; 87,1%). Необходимо отметить, что наибольшее число органосохраняющих операций выполнено в группе пациенток, получавших в неoadъювантном режиме поли-ХТ (ПХТ) по схеме CMFVP. Это связано с тем, что в данную группу вошли больные с менее распространенными стадиями РМЖ (IIb—IIIa). Варианты хирургического вмешательства в каждой группе в зависимости от схемы ПХТ представлены на рис. 2.

Исследование выраженности патоморфоза после неoadъювантной ХТ в зависимости от иммунофенотипа РМЖ проведено у 28 больных. Эти данные суммированы в табл. 3.

Как видно из табл. 3, ни один из иммунофенотипических признаков РМЖ не имел достоверной связи со степенью выраженности патоморфоза. Иными словами, при проведении анализа эф-

фективности неoadъювантной ХТ РМЖ на основе патоморфоза опухолевой ткани ни один из иммунологических признаков раковых клеток не был взаимосвязан с эффективностью ХТ.

Дальнейший анализ проведен отдельно в группах больных, получавших лечение по схемам CAF и CMFVP.

Интересным оказалась оценка клинического эффекта на основании выраженности патоморфоза под действием ХТ по схеме CAF в иммунофенотипически различных группах больных РМЖ (табл. 4).

Результаты, приведенные в табл. 4, свидетельствуют о том, что 2 маркера опухолевых клеток достоверно связаны с выраженностью патоморфоза под влиянием ХТ по схеме CAF — CD95 и HLA-I. Рассмотрим более подробно эти наблюдения. Разумеется, группы немногочисленны и, несмотря на достоверность данных, к их трактовке следует относиться с осторожностью и продолжать накапливать материал для проверки этого факта на больших группах больных. Наиболее интересны и достоверны данные, основанные на экспрессии рецептора апоптоза CD95. По мере нарастания пропорции CD95-позитивных опухолевых клеток (отсутствие экспрессии, рецептор представлен на части клеток, мономорфная экспрессия на всех клетках) частота умеренного патоморфоза также возрастала: 44,4, 83,3, 100%. Напротив, в группе больных с минимальным патоморфозом преобладали антиген-отрицательные по CD95 случаи (83,3%). Это указывает на наибольшую эффективность ХТ по схеме CAF у больных РМЖ, опухолевые клетки которых экспрессируют FAS/APO-1-антиген. Взаимосвязь выраженности патоморфоза с экспрессией HLA-I была менее значимой, чем связь с экспрессией CD95, однако находилась в диапазоне достоверных значе-

Таблица 3. *Выраженность патоморфоза в иммунофенотипически различных группах больных РМЖ*

Маркер раковых клеток	Градация маркера	Выраженность патоморфоза минимальный	умеренный	Уровень значимости
CD29	-	2 (66,7)	1 (33,3)	0,43
	+/-	3 (27,3)	8 (72,7)	
	+	6 (42,9)	8 (57,1)	
CD95	-	9 (52,9)	8 (47,1)	0,08
	+/-	1 (11,1)	8 (88,9)	
	+	1 (50)	1 (50)	
MUC-1	-	1 (100)	0 (0)	0,14
	+/-	1 (100)	0 (0)	
	+	9 (34,6)	17 (65,4)	
CD71	-	0 (0)	3 (100)	0,18
	+/-	2 (50)	2 (50)	
	+	9 (45)	11 (55)	
HLA-I	-	2 (33,3)	4 (66,7)	0,069
	+/-	0 (0)	4 (100)	
	+	9 (52,9)	8 (47,1)	
HLA-DR	-	9 (39,1)	14 (60,9)	0,058
	+/-	2 (100)	0 (0)	
	+	0 (0)	2 (100)	
CD54	-	7 (53,8)	6 (46,2)	0,416
	+/-	4 (30,8)	9 (69,2)	
	+	0 (0)	1 (100)	

Примечание. Здесь и далее: «-» — отрицательная реакция; «+/-» — мономорфная положительная реакция. Данные представлены как число больных (в скобках — процент).

Таблица 4. *Выраженность патоморфоза под действием ХТ по схеме CAF в иммунофенотипически различных группах больных РМЖ*

Маркер раковых клеток	Градация маркера	Выраженность патоморфоза минимальный	умеренный	Уровень значимости различий
CD29	-	2 (66,7)	1 (33,3)	0,44
	+/-	2 (25,0)	6 (75,0)	
	+	2 (40,0)	3 (60,0)	
CD95	-	5 (55,6)	4 (44,4)	0,039
	+/-	1 (16,7)	1 (83,3)	
	+	0 (0)	1 (100)	
MUC-1	- +/- +			Н.о.*
CD71	-	0 (0)	2 (100)	0,49
	+/-	1 (50)	1 (50)	
	+	5 (41,7)	7 (58,3)	
HLA-I	-	1 (25,0)	3 (75,0)	0,048
	+/-	0 (0)	4 (100)	
	+	5 (62,5)	3 (37,5)	
HLA-DR	-	5 (38,5)	8 (61,5)	0,34
	+/-	1 (100)	0 (0)	
	+	0 (0)	1 (100)	
CD54	-	4 (44,4)	5 (55,6)	0,45
	+/-	2 (28,6)	5 (71,4)	
	+	0 (0)	0 (0)	

*Н.о. — не определяли, так как во всех случаях маркер был мономорфно экспрессирован на опухолевых клетках.

Таблица 5. *Выраженность патоморфоза под действием ХТ по схеме CMFVP в иммунофенотипически различных группах больных РМЖ*

Маркер раковых клеток	Градации маркера	Выраженность патоморфоза минимальный	умеренный	Уровень значимости
CD29	+/- +	1 (33,3) 4 (44,4)	2 (66,7) 5 (55,6)	0,64
CD95	- +/- +	4 (50,0) 0 (0) 1 (100)	4 (50,0) 3 (100,0) 0 (0)	0,15
MUC-1	- +/- +	1 (100) 1 (100) 3 (30,0)	0 (0) 0 (0) 7 (70)	0,19
CD71	- +/- +	0 (0) 1 (50) 4 (50,0)	1 (100) 1 (50) 4 (50,0)	0,49
HLA-I	- +	1 (50,0) 4 (44,4)	1 (50,0) 5 (55,6)	0,73
HLA-DR	- +/- +	4 (40,0) 1 (100) 0 (0)	6 (60,0) 0 (0) 1 (100)	0,35
CD54	- +/- +	3 (75,0) 2 (33,3) 0 (0)	1 (25,0) 4 (66,7) 1 (0)	0,33

ний, $p=0,048$. У пациенток с полным отсутствием антигена на опухолевых клетках умеренный патоморфоз наблюдался вдвое чаще, чем при мономорфной экспрессии HLA-I — 75 и 37,5% соответственно. Вместе с тем наибольшая частота умеренно выраженного патоморфоза (100%) отмечена у больных с экспрессией антигена на части раковых клеток. Для правильной интерпретации этих данных потребуется дальнейшее накопление материала.

Таким образом, при оценке выраженности патоморфоза под действием неoadъювантной ХТ по схеме CAF установлено, что наибольшую роль в эффективности лечения играет экспрессия рецептора апоптоза на раковых клетках — с нарастанием пропорции позитивных клеток нарастает выраженность патоморфоза. Результаты, полученные у па-

циенток, прошедших лечение по схеме CAF, являются более достоверными, чем в целом по группе (схемы CAF и CMFVP), что свидетельствует о наибольшей эффективности данной схемы у больных с экспрессией CD95.

Следующим этапом нашей работы явилась оценка клинического эффекта на основании выраженности патоморфоза под действием ХТ по схеме CMFVP в иммунофенотипически различных группах больных РМЖ. Эти данные суммированы в табл. 5.

Результаты, представленные в табл. 5, свидетельствуют о том, что эффективность неoadъювантной ХТ РМЖ, оцениваемая на основании выраженности патоморфоза, не зависит от иммунофенотипа раковых клеток. Это во многом объясняет данные, полученные в целом по группе больных РМЖ. Близкая к достоверности связь эффективности лечения (выраженности патомор-

фоза) с экспрессией CD95 по всей группе пациенток становилась высокодостоверной только при проведении лечения антрациклинсодержащей схемой CAF, а применение CMFVP полностью нивелировало синергическое действие апоптотического рецептора FAS/APO-1. Этот факт установлен нами впервые и свидетельствует о возможности назначения неoadъювантных ХТ-схем с учетом иммунологического фенотипа клеток РМЖ.

Таким образом, эффективность неoadъювантной ХТ напрямую взаимосвязана с экспрессией рецептора апоптоза CD95 (FAS/APO-1) на раковых клетках, что подтверждено степенью выраженности патоморфоза и динамикой CD95-позитивных клеток в процессе проведения неoadъювантной ХТ (наиболее эффективна схема CAF).

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина 2007;18(2):прил. 1.
2. Parkin D., Pisani P., Ferley J. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 1999;49:33—64.
3. Артамонова Е.В. Роль иммунофенотипирования опухолевых клеток в диагностике и прогнозе рака молочной железы. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2003.
4. Барышников А.Ю., Тоневский А.Г. Моноклональные антитела в лаборатории и клинике. М., 1997. с. 99—105.
5. Абашин С.Ю. Неoadъювантная системная терапия в комплексном лечении местно-распространенного рака молочной железы. Совр онкол 2000;2(4):133.
6. Алимходжаева Л.Т. Иммуноморфологические изменения в опухолях молочной железы при неoadъювантной химиотерапии в условиях искусственной гипергликемии. Опух жен репрод сист 2008;2(2):35—7.
7. Кушлинский Н.Е., Портной С.М., Лактионов К.П. Рак молочной железы. М., 2005. с. 174—94.
8. Тупицын Н.Н., Васильев М.Б., Огнерубов Н.А. Клиническое значение экспрессии трансферринового рецептора на клетках рака молочной железы. В кн.: Новое в онкологии. Под ред. И.В. Поддубной, Н.А. Огнерубова. Воронеж, 2001. с. 197—209.
9. Singh G., Singh D.P., Gupta D., Muralikrishna B.V. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. J Surg Oncol 1996;61(1):38—41.
10. Bernard D.J., Courjal F., Maurizis J.C. et al. Effect of epidermal growth factor in HLA class I and class II transcription and protein expression in human breast adenocarcinoma cell lines. Br J Cancer 1992;66(1):88—92.