

ИССЛЕДОВАНИЕ ОПУХОЛЕВОГО ФЕНОТИПА В ПРОЦЕССЕ ИНДУКЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А. Субботина, В.П. Летагин, Н.Н. Тупицын, И.В. Высоцкая, Е.А. Ким

НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, ММА им. И.М. Сеченова

STUDY OF A TUMOR PHENOTYPE DURING INDUCTION CHEMOTHERAPY FOR PRIMARY BREAST CANCER

A.A. Subbotina, V.P. Letyagin, N.N. Tupitsyn, I.V. Vysotkaya, Ye.A. Kim

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

The authors present data of the study of a tumor immune phenotype in 26 patients with locally advanced breast cancer. Tumor markers, such as CD95, CD71, histocompatibility complex classes I and II, adhesion molecules, and leukocytic antigens partially associated with prognosis of disease, were detected before specific treatment and after surgery. The impact of various drug therapy regimens (including anthracyclines and SMFVP regimen) on tumor tissue was evaluated from the time course of changes of the above markers.

Использование моноклональных антител значительно расширило возможности оценки биологии опухолевого процесса. Ставшее рутиной при лимфо-пролиферативных процессах иммунофенотипическое изучение рака молочной железы (РМЖ) позволяет глубже понять взаимоотношения системы организм—опухоль, дает дополнительную информацию о степени дифференцировки, молекулярной анаплазии опухолевых клеток. Это чрезвычайно важно для разработки новых и совершенствования имеющихся патогенетических подходов к терапии как первичного, так и метастатического РМЖ [4–6].

Эффективность цитотоксического действия современных лекарственных препаратов хорошо изучена в широкомасштабных рандомизированных исследованиях. Поэтому оценка изменений, претерпеваемых антигенным комплексом опухолевой клетки под действием соответствующей индукционной терапии, представляется чрезвычайно интересной.

В ряде работ отечественных и зарубежных авторов [1–3, 7–10] определена панель эпителиальных и лейкоцитарных антигенов, в той или иной степени коррелирующих с прогнозом и основными биологическими характеристиками опухоли:

- CD 29 — общая В-цепь интегриновых молекул адгезии, опосредует процесс адгезии и играет роль в изменении инвазивности и миграционных свойств клеток рака;
- CD 95 — рецептор апоптоза APO/FAS;
- панцитокератин (набор цитокератинов, выявляемых антителами KL-1) — присутствует во всех случаях рака и является незаменимым маркером микрометастазирования и циркулирующих опухолевых клеток;
- CD 71 — рецептор трансферрина, опосредующий поступление железа в неизменные и опухолевые клетки, является косвенным критерием пролиферации;

• MUC I — антиген жировых глобул молока, относится к группе эпителиальных муцинов и наблюдается в большинстве случаев РМЖ;

• CD 54 — молекула клеточной адгезии;

• HLA I — молекула гистосовместимости I класса, пептидный рецептор, присутствующий как в нормальной ткани молочной железы, так и при доброкачественных процессах, необходим для презентирования антигенов опухолевыми клетками; в 50 % случаев утрачивается при раке;

• HLA DR — молекула гистосовместимости II класса, примитивный рецептор для антигенных пептидов. Как и HLA I, необходим для представления антигенов Т-хелперами. Утрачивается в ходе опухолевой прогрессии;

• CD 45 — общий лейкоцитарный антиген, отражающий уровень лимфоидной инфильтрации;

• CD 7 — обще-Т-клеточный антиген, который является показателем инфильтрации опухоли Т-лимфоцитами;

• CD 20 — обще-В-клеточный антиген, свидетельствующий об уровне инфильтрации опухолевой ткани В-лимфоцитами.

Материалом для настоящего исследования послужил анализ изменений антигенных характеристик в опухолях 26 пациенток с первичным РМЖ (T2–4N0–1M0). Средний возраст обследованных составил 53,8±2,07 года. Распределение больных в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса представлено в табл. 1.

У большинства больных был местно-распространенный РМЖ и только у 5 (19,2%) — Па стадия без поражения регионарных лимфатических узлов. Несколько чаще (14 больных; 53,8%) первичная опухоль локализовалась в правой молочной железе, чем в левой (12 больных; 46,2%).

У всех больных лечение начинали с индукционной химиотерапии: в 11 случаях использована

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса

Стадия	Количество больных абс.	%
T2N0	5	19,2
T2N1	4	15,6
T3N0	1	3,8
T3N1	1	3,8
T4N0	1	3,8
T4N1	9	34,6
T4N2	5	19,2
Всего	26	100

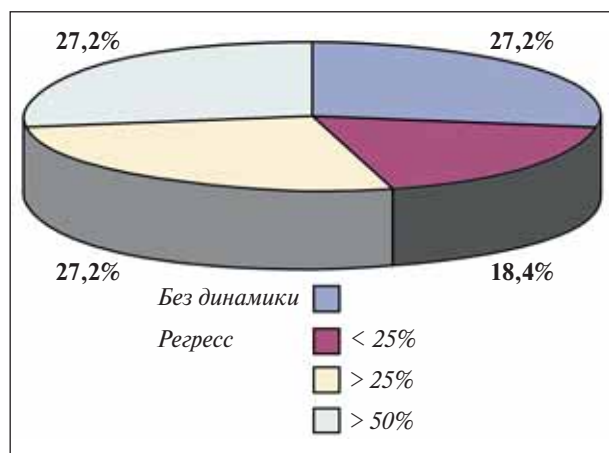


Рис. 1. Клиническая эффективность в группе CAF

так и опухолевого иммунофенотипа. Повторно материал получали при исследовании препарата, удаленного во время хирургического вмешательства.

Эффективность предоперационной терапии оценивали на основании клинко-рентгенологической регрессии через 2,5 нед после окончания химиотерапии и по морфологической степени лекарственного патоморфоза в опухоли.

Проведенное исследование показало, что среди пациенток, до операции получивших полихимиотерапию по схеме CAF, у 6 (54,4%) зарегистрирован выраженный клинко-рентгенологический эффект, у 2 больных изменения местного статуса отсутствовали (рис. 1).

В группе CMFVP чаще (9 больных; 60%) клинко-рентгенологический регресс был минимальным (< 50%) и только у 2 пациенток отмечена выраженная эффективность этого режима (рис. 2).

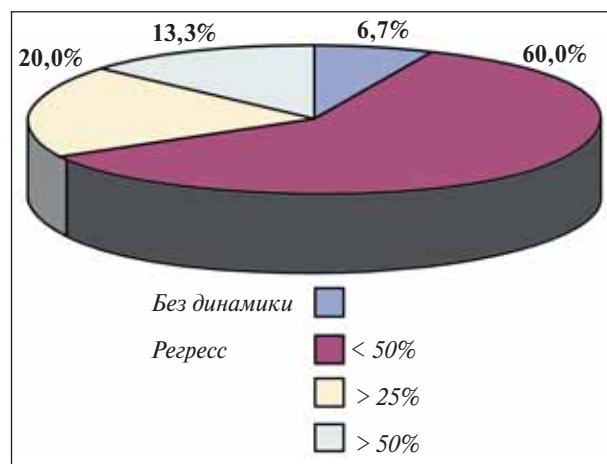


Рис. 2. Клиническая эффективность в группе CMFVP

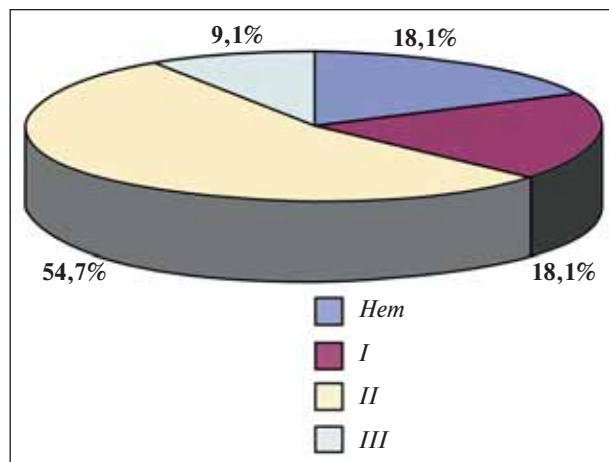


Рис. 3. Степень патоморфоза в группе CAF

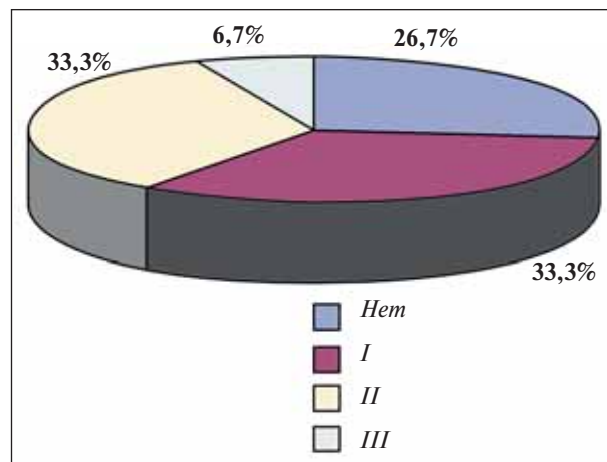


Рис. 4. Степень патоморфоза в группе CMFVP

схема CAF (1-, 8-й дни), в 15 – CMFVP (1-, 8-, 15-й дни). Всем больным до начала специфической терапии выполняли трепанобиопсию опухоли, при которой получали материал, необходимый для исследования как стандартных факторов прогноза,

Выраженность лечебного патоморфоза при морфологической оценке изменений опухолевой ткани после проведенной терапии представлена на рис. 3, 4, из которых видно, что наиболее часто в обеих группах регистри-

Таблица 2. Динамика опухолевого фенотипа в группе CMFVP

Показатель	Снижение абс.	%	Увеличение абс.	%
CD 71	3	20,0	1	6,7
MUC I	5	33,3	2	13,3
CD 95	2	13,3	3	20,0
HLA I	3	20,0	1	6,7
CD 54	3	20,0		
Лейкоцитарный антиген	1	6,7	6	40,0

ровалась I–II степень лекарственного патоморфоза в опухолях.

Динамику опухолевого фенотипа в группе CMFVP характеризует табл. 2.

Как видно из приведенных данных, наиболее выраженные изменения отмечались по следующим характеристикам:

- снижение CD 71 (в 20 %);
- снижение MUC I (в 33,3 %);
- незначительное увеличение CD 95 (в 20 %);
- нарастание Т- и В-клеточной инфильтрации, в том числе в 3 случаях — появление CD 25 активированных клеток.

Подобные изменения, с клинко-биологических позиций, свидетельствуют о некотором нарастании апоптотической активности (CD 95), уменьшении клеточной пролиферативной активности (CD 71), увеличении местной макрофагально-лимфоцитарной реакции. Это позволяет высказать предварительное суждение о положительных прогностических влияниях, происходящих в опухолях в результате проведенного лечения.

Динамика изучаемых характеристик опухолевого иммунофенотипа в группе CAF представлена в табл. 3.

Полученные в этой группе данные несколько

Таблица 3. Динамика характеристик опухолевого иммунофенотипа в группе CAF

Показатель	Снижение абс.	%	Увеличение абс.	%
CD 29	7	63,6	3	27,3
CD 71	4	36,7	1	9,1
MUC I	2	18,1		
CD 95	4	36,7		
HLA I	3	27,3	3*	27,3
Лейкоцитарный антиген	3	27,3	3	27,3

Примечание. * В 1 случае появился HLA DR.

отличались от описанных выше. Так, в наибольшей мере изменились следующие параметры:

- снижение CD 29 (в 63,9% случаев);
- снижение CD 71 (в 36,7%);
- снижение CD 95 (также в 36,7 %);
- увеличение HLA I, в том числе появление в 1 случае HLA DR.

Представленные результаты свидетельствуют о снижении более чем у 1/3 больных пролиферативных свойств опухоли (CD 71), увеличении в 3 случаях HLA I, причем в 1 — появлении HLA DR, некотором уменьшении апоптотической активности (CD 95) и адгезивных свойств (CD 29).

Подытоживая сказанное, можно подчеркнуть, что:

1) индукционная терапия является фактором, значительно изменяющим антигенный набор опухолей;

2) различные варианты предоперационной химиотерапии по-разному влияют на опухолевый иммунофенотип: при использовании схемы CMFVP в наибольшей мере изменяются критерии CD 71, CD 95, MUC I и показатели лейкоцитарных антигенов, при схеме CAF — CD 29, HLA I (HLA DR), а также CD 71 и CD 95.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артамонова Е.В. Роль иммунофенотипирования опухолевых клеток в диагностике и прогнозе рака молочной железы: Автореферат дис... докт. мед. наук. — М., 2003.
2. Барышников А.Ю., Тоневицкий А.Г. Моноклональные антитела в лаборатории и клинике. — М., 1997. — С. 99–105.
3. Володько Н.А. Местные клеточные иммунные реакции при раке молочной железы (клинко-иммуноморфологическое исследование): Автореф. дис... канд. мед. наук. — Киев, 1988.
4. Кампова-Полевая Е.Б., Огнерубов Н.А. Иммунология и иммунотерапия рака молочной железы. — Воронеж, 1994.
5. Новое в терапии рака молочной железы / Под ред. Н.И. Переводчиковой. — М., 1998.
6. Тупицын Н.Н., Васильев М.Б., Огнерубов Н.А. Клиническое значение экспрессии трансферринового рецептора на клетках рака молочной железы // Новое в онкологии / Под ред. И.В. Поддубной, Н.А. Огнерубова. — Воронеж, 2001. — Вып. 5. — С. 197–209.
7. Cavanaugh P.G., Jia L., Zon Y. et al. Transferrin receptor overexpression enhances transferrin responsiveness and metastatic growth of rat mammary adenocarcinoma cell lines // Breast Cancer Res. Treat. — 1999.
8. Cavanaugh P.G., Nicolson G.L. Selection of highly metastatic rat MTLn2 mammary adenocarcinoma cell variant using in vitro growth response to transferrin // J. Cell Physiol. — 1998. — Vol. 174, № 1. — P. 48–57.
9. Goding J.W., Dubljevic V., Sali A. CD71 workshop panel report // Leucocyte typing VI / Eds. T. Kishimoto et. al. — N.Y., 1997. — P. 524–527.
10. Vitale M., Rezzani R., Rodella L. et. al. HLA class I antigen and transporter associated with antigen processing (TAP-1 and TAP-2) down-regulation in high grade primary breast carcinoma lesions // Cancer Res. — 1998. — Vol. 58, № 4. — P. 737–742.