

Цитофлуорометрические характеристики молекулярных подтипов рака молочной железы

Л.К. Цой, В.Н. Богатырев, И.В. Высоцкая, В.П. Летагин, Е.А. Ким

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; 1-й МГМУ им. И.М. Сеченова

Контакты: Лина Климентьевна Цой linatsoy@yandex.ru

Статья посвящена результатам исследования по оценке особенностей данных лазерной ДНК-проточной цитофлуорометрии и уровня мутантного p53 при различных гистогенетических подтипах.

Ключевые слова: рак молочной железы, лазерная ДНК-проточная цитофлуорометрия, факторы прогноза, p53 мутантного типа, гистогенетическая классификация

Cytofluorometric characteristics of molecular subtypes of breast cancer

L.K. Tsoi, V.N. Bogatyrev, I.V. Vysotskaya, V.P. Letyagin, E.A. Kim

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

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper deals with the results of a study assessing the specific data of laser DNA-flow cytofluorometry and the level of mutant p53 in different histogenetic subtypes.

Key words: breast cancer, laser DNA-flow cytofluorometry, prognostic factors, mutant-type p53, histogenetic classification

Введение

Достижения в области фундаментальных наук и, в частности, молекулярной генетики позволили в значительной степени пересмотреть и дополнить подходы к лечению рака молочной железы (РМЖ). Исследования последних лет не только дополнили панель прогностических характеристик, но и открыли реальные перспективы в разносторонней оценке вариантов клинического течения этой формы неоплазии [1]. Выбор тактики лечения при РМЖ уже давно базируется на знании так называемых ключевых прогностических факторов, к которым относят стероидные рецепторы, гиперэкспрессию Her-2, параметры ДНК-проточной цитофлуорометрии, перитуморальную сосудистую инвазию, гистологическую степень злокачественности, стадию заболевания, возраст и менструальный статус [1, 2].

В последние годы проводятся активные исследования, связанные с применением терапии молекулярно-направленного действия, мишенями которой являются индукторы (p53) и блокаторы (Bcl-2) апоптоза. Тем не менее далеко не всегда учет всей совокупности названных выше характеристик приводит к возрастанию эффективности комбинированной терапии. Возникает закономерный вопрос: почему?

Конец XX в., ознаменовавшийся определением генетической гетерогенности РМЖ, происходящего из разных морфологических единиц, позволил вне-

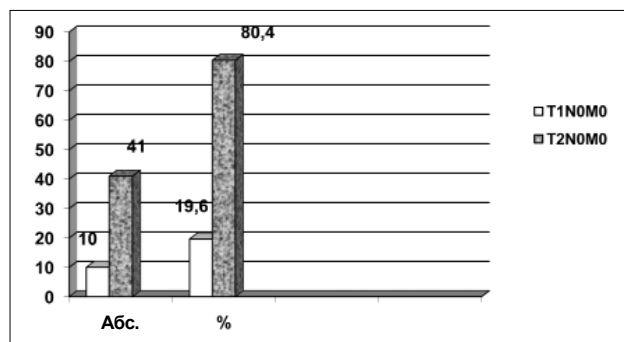
сти необходимые коррективы в такой важный критерий прогноза, как гистологический тип. Оказалось, что часть опухолей происходит из люминального эпителия, окружающего протоково-дольковую единицу, а часть — из базального, находящегося снаружи от люминального. Более того, в последующих работах была установлена взаимосвязь происхождения опухоли с клиническими и прогностическими характеристиками, а главное — с возможным ответом на проводимую лекарственную терапию [3, 4].

В конечном итоге перечисленные факты явились реальным основанием для пересмотра существующей классификации РМЖ с учетом молекулярно-гистологических особенностей. Несомненный интерес представляет оценка корреляций уже известных факторов прогноза с различными молекулярными подтипами.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужила группа пациенток, получавших комбинированное лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 2005 по 2010 г.

Средний возраст больных в изучаемой группе составил 57 лет. Все пациентки имели так называемые локализованные (I–IIa) стадии опухолевого процесса. Распределение больных по стадиям представлено на рисунке.



Распределение больных по стадиям опухолевого процесса

Наибольшее число пациенток относились ко II стадии и не имели поражения регионарных лимфатических узлов.

Результаты

Частота встречаемости различных молекулярных подтипов в изучаемой группе варьировала (табл. 1).

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от молекулярного подтипа опухоли

Молекулярный подтип	Число больных	
	абс.	%
Тройной негативный	16	31,4
Люминальный А	24	47,1
Люминальный В	2	3,9
Нег-2/печ-позитивный	9	17,6

Большинство опухолей относилось к подгруппе тройного негативного и люминального А подтипов. По причине того что в группу с люминальным В и Нег-2-позитивным вариантами вошли единичные наблюдения, полученные результаты будут носить скорее описательный характер.

В связи с этим дальнейший анализ проводили в подгруппах тройного негативного и люминального А молекулярных подтипов РМЖ.

Частота встречаемости тройного негативного и люминального А типов рака в зависимости от стадии отражена в табл. 2.

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от стадии опухолевого процесса и молекулярного подтипа

Молекулярный подтип	Стадия	
	I	II
Тройной негативный	5 (31,2)*	11 (68,8)
Люминальный А	13 (54,2)	11 (45,8)

*Здесь и далее представлено число больных (в скобках — процент).

Как видно из представленных в табл. 2 данных, значимых различий в распределении по стадиям между подтипами не выявлено ($p=0,358$ по точному критерию Фишера).

Характеристика степени злокачественности опухоли в зависимости от ее молекулярного типа представлена в табл. 3.

Таблица 3. Взаимосвязь между степенью злокачественности и молекулярным подтипом РМЖ

Степень злокачественности	Молекулярный подтип	
	тройной негативный (n=16)	люминальный А (n=24)
I	2 (12,5)	9 (37,5)
II	9 (56,2)	12 (50)
III	5 (31,2)	3 (12,5)

Значимых отличий между группами установить не удалось ($p=0,122$ по точному критерию Фишера). Тем не менее обращает на себя внимание практически одинаковое количество опухолей со II степенью злокачественности при обоих подтипах (56,2 и 50% соответственно). В то же время III степень злокачественности чаще встречается при тройном негативном раке (31,2% случаев), а I — при люминальном А варианте (37,5%).

Ниже приведены данные корреляций молекулярных подтипов с параметрами ДНК-проточной цитофлуориметрии (табл. 4).

Таблица 4. Параметры ДНК-проточной цитофлуориметрии при тройном негативном и люминальном А типах РМЖ

Показатель	Молекулярный подтип		p
	тройной негативный (n=16)	люминальный А (n=24)	
Число клеток в S-фазе, %:			
<7	4 (25)	4 (16,7)	0,074
8—14	5 (31,2)	16 (66,7)	
≥15	7 (43,8)	4 (16,7)	
Число клеток в G _{2+M} -фазе, %:			
<8	10 (62,5)	14 (58,3)	0,792
≥9	6 (37,5)	10 (41,7)	
Число клеток в G _{2+M} -фазе, %:			
<80	8 (50)	9 (37,5)	0,433
>80	8 (50)	15 (62,5)	
ИДНК*:			
<1	3 (18,8)	4 (16,7)	0,433
1,1—1,5	7 (43,8)	9 (37,5)	
≥1,6	6 (37,5)	11 (45,8)	

*ИДНК — индекс ДНК.

При анализе полученных результатов обращает на себя внимание достоверность отличий (по критерию χ^2) между группами по параметру S-фазы. Следует также отметить, что для тройного негативного РМЖ характерными особенностями являются наличие $\leq 8\%$ клеток в G_{2+M} -фазе клеточного цикла (62,5% случаев) и значение ИДНК в пределах 1,1–1,5 (43,8%). При люминальном А подтипе ИДНК обычно равен $\geq 1,6$ (45,8% случаев), а число клеток в фазе G_{0-1} составляет $> 80\%$ (62,5% наблюдений). По критерию G_{2+M} группы схожи — до 8% клеток (58,3% случаев).

В табл. 5 проиллюстрирована частота выявления отрицательной и положительной экспрессии p53 при тройном негативном и люминальном А подтипах рака.

Таблица 5. Экспрессия p53 при разных молекулярных подтипах РМЖ

Экспрессия p53	Молекулярный подтип	
	тройной негативный	люминальный А
Отрицательная	7 (43,8)	15 (62,5)
Положительная	9 (56,2)	9 (37,5)

Представленные данные свидетельствуют о том, что отрицательная экспрессия p53 более характерна для люминального А подтипа (62,5% случаев), тогда как положительная экспрессия искомого показателя чаще отмечается при тройном негативном РМЖ (56,2%).

Влияние морфологического подтипа на продолжительность жизни пациенток отражено в табл. 6.

Таблица 6. Выживаемость больных при тройном негативном и люминальном А подтипах РМЖ

Выживаемость	Молекулярный подтип		p
	тройной негативный (n=16)	люминальный А (n=24)	
Общая:			
3-летняя	60±12,6	87±7	0,129
5-летняя	60±12,6	75,8±9,6	
Безрецидивная:			
3-летняя	60,6±12,6	82,6±7,9	0,075
5-летняя	53±13,1	77,7±8,8	

Заключение

Отсутствие достоверных различий при сравнении полученных значений скорее всего связано с малочисленностью выборки. При этом с определенной долей уверенности можно констатировать, что по абсолютным значениям продолжительность жизни больных, опухоли которых представлены тройным негативным подтипом, ниже, чем у пациенток с вариантом строения новообразований по люминальному А подтипу.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что только совместные усилия фундаментальных наук и клинических дисциплин смогут в будущем решить такую сложную проблему, как РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лetyагин В.П. Первичные опухоли молочной железы. М., 2005.
2. Клиническая маммология. Под ред. М.И. Давыдова и В.П. Лetyагина. М., 2009.
3. Carey L.A., Dees E.C., Sawyer L. et al. The triple negative paradox: primary tumors chemosensitivity of breast cancer subtypes. Clin Cancer Res 2007;15(8):2329–34.
4. Карселадзе Д.А. Тройной негативный рак молочной железы (клинико-биологические особенности). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.