

УДК 616.71-006.34-033.2:577.175.4

*Н.Н. Семенов, Е.В. Степанова, М.Р. Личиницер***ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ИНТЕГРИНОВ  $\alpha_v\beta_3$  И  $\alpha_v\beta_5$ , ПАРАТИРЕОИД-ПОДОБНОГО ГОРМОНА, РЕЦЕПТОРОВ К ПТПГ И ОСТЕОПОНТИНА В РАЗВИТИИ МЕТАСТАЗОВ В КОСТИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПОЧКИ***РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва***Контактная информация:***Семёнов Николай Николаевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии***адрес:** 115478, Москва, Каширское ш., 24; **тел.** +7(495)324-92-54, **факс** +7(495)324-27-64**e-mail:** [niksemenov1969@yandex.ru](mailto:niksemenov1969@yandex.ru)

Статья поступила: 21.09.2011, принята к печати 25.10.2011

**Резюме**

Возможность прогноза развития метастазов в кости становится актуальной в связи с появлением эффективных средств костно-направленной терапии. Цель исследования – оценить прогностическое влияние факторов метастазирования в кости. В исследование были включены 58 больных раком молочной железы и 51 больной раком почки. В первичной опухоли у этих больных иммуногистохимическим методом исследованы некоторые факторы (паратиреоидподобный гормон, рецепторы к ПТПГ, остеопонтин и интегрин  $\alpha_v\beta_3$  и  $\alpha_v\beta_5$ ), ответственные за развитие костных метастазов. Показано, что гиперэкспрессия интегрин  $\alpha_v\beta_3$  при раке молочной железы и почки приводила к статистически значимому раннему и частому развитию костных метастазов. Гиперэкспрессия  $\alpha_v\beta_5$  интегрин при раке молочной железы вызывала более частое и более раннее метастазирование. Экспрессия ПТПГ при раке молочной железы и раке почки также достоверно раньше и чаще приводила к развитию костных метастазов. Установить влияние экспрессии рецепторов к ПТПГ и остеопонтина на частоту и сроки развития костных метастазов не удалось. Таким образом, показана возможность выделить группу больных высокого риска в отношении развития костных метастазов.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, рак почки, метастазы в кости, паратиреоидподобный гормон, интегрин.

*N.N. Semenov, E.V. Stepanova, M.R. Lichinitser***ROLE OF EXPRESSION OF  $\alpha_v\beta_3$  AND  $\alpha_v\beta_5$  INTEGRINS, PARATHYROID HORMONE RELATED PEPTIDE (PTHrP), RECEPTORS TO PTHrP, OSTEOPONTINE, IN BONE METASTASIS PROGRESSION IN BREAST AND KIDNEY CANCER***N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, Moscow***Abstract**

The prognosis for the development of metastases in the bone becomes important with the advent of effective drugs of bone-directed therapy. The aim of the study was to evaluate the prognostic value of factors, which promotes bone metastases. The study included 58 patients with breast cancer and 51 patients with kidney cancer. In the primary tumor by immunohistochemistry we investigate parathyroid hormone related peptide, receptors to PTHrP, osteopontine,  $\alpha_v\beta_3$  and  $\alpha_v\beta_5$  integrins, responsible for the development of bone metastases. It is shown that overexpression of integrin  $\alpha_v\beta_3$  in breast and kidney cancer led to a statistically significant early and frequent development of bone metastases. Overexpression of  $\alpha_v\beta_5$  integrin in breast cancer causes more frequent and earlier metastasis. The expression of PTHrP in breast and kidney cancer was also significantly early and often led to the development of bone metastases. Influence the expression of receptors to PTHrP and osteopontine on the frequency and timing of the development of bone metastases failed. Thus, we show the possibility to allocate a group of patients with high risk in relation to the development of bone metastases.

**Key words:** breast cancer, kidney cancer, bone metastases, parathyroid hormone related peptide, integrins.

**Введение**

Способность опухоли к развитию метастазов является основной причиной смертности от злокачественных новообразований. Возможности профилактики развития метастазов после удаления первичной опухоли ограничены считанным количеством опухолей и являются крайне неспецифичными, за исключением профилактики метастазов при раке молочной железы. Однако даже при определении тактики лечения при профилактике метастазов рака молочной железы обычно ориентируются на имеющиеся лекарственные возможности, а

не на понимание природы развития метастазов. До настоящего времени нет четкого объяснения, почему опухоли положительные по рецепторам эстрогена/прогестерона преимущественно метастазируют в кости, а опухоли положительные по HER2/neu – в печень и головной мозг. Также нет четкого объяснения и другим фактам: например, преимущественное метастазирование в печень при меланоме глаза, развитие метастазов в надпочечниках при раке легкого, и т.д. В отношении костных метастазов существует ряд факторов, экспрессия которых на опухолевой клетке коррелирует как с колонизацией, так и с развитием метастазов.

Это интегрин, позволяющие опухолевым клеткам связываться с костным матриксом, костный сиалопротеин и остеопонтин, являющиеся лигандами к интегрину и действующие в триаде с интегринными и матриксной металлопротеиназой-2.

Также к факторам, способствующим развитию костных метастазов, относят ПТПГ и его рецепторы ПТПР, активизирующие резорбцию кости, что высвобождает из матрикса трансформирующий фактор роста  $\beta$ , стимулирующий рост опухоли, вызывая так называемый «замкнутый круг» костного метастазирования.

ПТПГ экспрессируется в метастазах в значительно больших количествах, чем в первичной опухоли. Если секреция ПТПГ выявляется в 60 % случаев первичных опухолей, то в костных метастазах – в 92 %, а в висцеральных метастазах – только в 17 % [8].

В целом, на сегодня показано, что экспрессия ПТПГ первичной опухолью может быть связана с возможностью развития в дальнейшем костных метастазов и напрямую определяет распространенность костных метастазов и их способность к литической деструкции. В то же время повышенный уровень экспрессии ПТПГ сочетается с хорошим прогнозом для выживаемости [5].

Интегрины – большое семейство белков, обеспечивающих связывание клеток с внеклеточными элементами, а также их миграцию. Они представляют собой гетеродимер, состоящий, соответственно из  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей. Известны 25 белков-димеров, которые образованы из 18  $\alpha$ -цепей и 8  $\beta$ -цепей. Гиперэкспрессия некоторых интегринов отмечается на некоторых опухолевых клетках (рак молочной, щитовидной, предстательной железы, легкого, почки), что связывают с их способностью развиваться в дальнейшем метастазы в костях [4]. При обсуждении метастазирования в костях большое внимание уделяется 2 интегрину –  $\alpha_v\beta_3$  и  $\alpha_v\beta_5$ , которые связываются с белками костного матрикса (костный сиалопротеин, фибронектин, фактор фон Виллебранда, витронектин, тромбоспондин, коллаген и ламинин), обеспечивая динамическое взаимодействие клеток и внеклеточного матрикса [6]. В норме  $\alpha_v\beta_3$  интегрин выявляется на клетках эндотелия, гладкомышечных клетках, остеокластах и тромбоцитах. Взаимодействие  $\alpha_v\beta_3$  интегрин с его лигандами ведет к резкому усилению неопластического роста. В условиях опухоли гиперэкспрессия этого интегрин обеспечивает преимущественное метастазирование в кости. Интегрины позволяют метастазирующим опухолевым клеткам прикрепляться к элементам костного матрикса. Коэкспрессия интегринов и костного сиалопротеина еще более усиливала способность опухоли к метастазированию в кости [12].

Еще одним маркером, связанным с метастазированием в кости, возможно, является остеопонтин. Остеопонтин представляет собой фосфорилированный гликопротеин экстрацеллюлярного матрикса. В норме он экспрессируется клетками поджелудочной железы, желчного пузыря, бронхов, молочной железы, слюнными железами. Также определяется в сыворотке крови, в моче и т.д. В костной ткани остеопонтин секретируется остеобластами и остеокластами и отвечает за межклеточное взаимодействие и взаимодействие клеточных элементов с внеклеточным матриксом [10]. Экспрессия остеопонтина различными опухолевыми клетками коррелировала со стадией болезни, экспрессией HER/2neu, p53 и рецепторами прогестерона. В целом экспрессия выявляется у 60 % больных раком молочной железы. Пациенты, негативные по экс-

прессии остеопонтина, имели выживаемость более 228 мес. в сравнении с 67 мес. у больных с его гиперэкспрессией. Гиперэкспрессия остеопонтина предсказывает как общую выживаемость больных, так и вероятность развития костных метастазов [9].

Таким образом, в настоящее время определены некоторые факторы, наличие которых в опухоли может приводить к развитию метастазов в кости. В то же время не ясно, одинаковы ли их значения для различных типов опухолей.

Мы оценили значимость для костного метастазирования некоторых молекулярно-биологических маркеров и при двух несхожих опухолях – раке молочной железы и почки.

## Материалы и методы

### Пациенты

В анализ молекулярно-биологических маркеров были включены 58 больных раком молочной железы и 51 больной раком почки, получавшие лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

Больные имели метастазы только в кости, метастазы в кости в сочетании с внекостными метастазами, только внекостные метастазы и не имели метастазов к окончанию наблюдения. Характеристики больных представлены в табл. 1 и 2

Проведен анализ клинического течения болезни и экспрессии маркеров в ткани опухоли. Оценивалось время до развития костных метастазов после операции и частота развития костных метастазов.

### Иммуногистохимический анализ

Проведено изучение экспрессии ПТПГ, рецепторов к ПТПГ, остеопонтина, интегринов  $\alpha_v\beta_3$  и  $\alpha_v\beta_5$  в первичной опухоли (рак молочной железы и рак почки). Иммуногистохимический анализ проводили на срезах с парафиновых блоков опухолей, предназначенных для стандартного морфологического исследования. Используемые в работе первичные антитела и их разведения представлены в табл. 3. Парафиновые срезы депарафинировали и регидратировали по стандартной методике. Для «демаскировки» антигенов проводили прогревание срезов на водяной бане в предварительно нагретом до 95–99 °С соответствующем буфере в течение 40 мин. Затем стекла охлаждали при комнатной температуре в течение 15–20 мин и переносили в фосфатный буфер на 5 мин. Для блокирования эндогенной пероксидазы срезы инкубировали 5 мин в темноте с 3%-ной перекисью водорода, приготовленной на дистиллированной воде, а затем промывали 5 мин в фосфатном буфере. Для блокирования неспецифического связывания антител срезы инкубировали 15 мин с 1 %-ным раствором бычьего сывороточного альбумина. Инкубацию с первичными антителами проводили при 4 °С в течение 16–18 ч. После первичных антител стекла промывали 2 раза по 5 мин в фосфатном буфере. Инкубацию со вторыми антителами, мечеными пероксидазой (ENVISION+ kit, DAKO), проводили при комнатной температуре в течение 20 мин, и затем срезы промывали 2 раза по 5 мин. Для визуализации иммуногистохимической реакции использовали DAB+ систему (DAKO). Реакцию проводили в темноте в течение 5–10 мин. Срезы докрашивали гематоксилином Майера и заключали в синтетическую основу. Оценку результатов окрашивания проводили с применением светового микроскопа «NIKON 80i» (Германия) под увеличением  $\times 10$ ,  $\times 20$ ,  $\times 40$ .

Таблица 1

Характеристика 58 больных раком молочной железы

Характеристика больных	Число больных, %
Стадия болезни	
I	0
II	17,2
III	82,8
IV	0
Локализация метастазов (при первом рецидиве)	
Только кости	55,2
Кости + другие зоны	12
Некостные метастазы	12
Без метастазов	20,7
РЭ/РП положительные	36,2
РЭ/РП отрицательные	13,8
РЭ/РП неизвестные	50
Возраст больных – 50 лет	

Таблица 2

Характеристика 51 больного раком почки

Характеристика больных	Число больных, %
Стадия	
I	0
II	39,2
III	3,9
IV	37,3
Неизвестна	19,6
Локализация метастазов (при первом рецидиве)	
Только кости	39,2
Кости + другие зоны	17,6
Некостные метастазы	17,6
Без метастазов	23,5
Возраст больных – 55,9 лет	

Таблица 3

Панель использованных в исследованиях антител

Специфичность	Клон	Фирма	Разведение	Буфер для «демаскировки антигенов»
ПТПГ	PTH-rP (1D1)	Santa Cruz Biotech	1:100	10 mM цитратный буфер (pH 6,0)
Рецепторы к ПТПГ	PTH/PTHrP-R (3D1.1)	Santa Cruz Biotech	1:400	10 mM цитратный буфер (pH 6,0)
Остеопонтин	Поликлон	Neomarkers	1:100	10 mM цитратный буфер (pH 6,0)
Интегрин $\alpha_v\beta_3$	Integrin $\alpha_v\beta_3$ (23C6)	Santa Cruz Biotech	1:50	10 mM цитратный буфер (pH 6,0)
Интегрин $\alpha_v$	313.6F8	Calbiochem	–	10 mM цитратный буфер (pH 6,0)
Интегрин $\beta_5$	343.11D1	Calbiochem	–	10 mM цитратный буфер (pH 6,0)

Таблица 4

Выраженность экспрессии маркеров при раке молочной железы и раке почки

Уровень экспрессии	ПТПГ	Рецепторы ПТПГ	Остеопонтин	Интегрин $\alpha_v\beta_3$	Интегрин $\alpha_v\beta_5$
Рак молочной железы, n=58					
0 баллов	43	5	9	34	33
1 балл	4	0	12	13	7
2 балла	4	14	13	5	9
3 балла	7	39	24	6	9
Рак почки, n=51					
0 баллов	40	19	5	43	40
1 балл	5	7	5	5	4
2 балла	2	10	12	2	6
3 балла	4	5	29	1	1

Таблица 5

Значение экспрессии  $\alpha_v\beta_3$  интегрин при раке молочной железы и раке почки

Рак молочной железы			
Характеристика костных метастазов	$\alpha_v\beta_3$ отрицательный, n=52	$\alpha_v\beta_3$ положительный, n=6	p
Медиана времени до костных метастазов, мес.	34,5	8,1	0,02
Число больных с костными метастазами, %	63	100	0,07
Рак почки			
Характеристика костных метастазов	$\alpha_v\beta_3$ отрицательный, n=43	$\alpha_v\beta_3$ положительный, n=8	p
Медиана времени до костных метастазов, мес.	82,2	8,5	0,001
Число больных с костными метастазами, %	48,8	100	нз

Таблица 6

Значение экспрессии  $\alpha_v\beta_5$  интегрин при раке молочной железы и почки

Рак молочной железы			
Характеристика костных метастазов	$\alpha_v\beta_5$ отрицательный, n=49	$\alpha_v\beta_5$ положительный, n=9	p
Медиана времени до костных метастазов, мес.	40,6	7,1	0,003
Пропорция больных с костными метастазами, %	62,5	100	0,03
Рак почки			
Характеристика костных метастазов	$\alpha_v\beta_5$ отрицательный, n=44	$\alpha_v\beta_5$ положительный, n=7	p
Медиана времени до костных метастазов, мес.	37,2	3	0,02
Пропорция больных с костными метастазами, %	56,8	57	нз

Таблица 7

Значение экспрессии ПТПГ при раке молочной железы и почки

Рак молочной железы			
Характеристика костных метастазов	ПТПГ отрицательный, n=48	ПТПГ положительный, n=10	p
Медиана времени до костных метастазов, мес.	40,6	19,3	0,03
Пропорция больных с костными метастазами, %	69,1	40	0,01
Рак почки			
Характеристика костных метастазов	ПТПГ отрицательный, n=45	ПТПГ положительный, n=6	p
Медиана времени до костных метастазов, мес.	128,9	37,3	нз
Пропорция больных с костными метастазами, %	11	66,7	0,001

Для всех маркеров оценивали локализацию окрашивания в клетке (ядро, цитоплазма, мембрана). Количество положительных клеток оценивали в зонах, содержащих их максимальное количество.

Критерии оценки результатов окрашивания были взяты из литературных источников. В работе использованы следующие критерии оценки молекулярно-биологических маркеров и разделения опухолей на положительные или отрицательные по их экспрессии:

1) Экспрессия ПТПГ оценивалась по балльной системе в зависимости от общего количества положительных опухолевых клеток с цитоплазматическим окрашиванием:

- 0 – отсутствие окрашивания,
- 1<sup>+</sup> – менее 10 % окрашенных клеток,
- 2<sup>+</sup> – 10–49 % окрашенных клеток,
- 3<sup>+</sup> – более 50 % положительных клеток [3].

Также оценивалась экспрессия в зависимости от интенсивности окрашивания:

- 0 – отсутствие окрашивания,
- 1<sup>+</sup> – слабое сомнительное окрашивание,
- 2<sup>+</sup> – среднее четкое окрашивание,
- 3<sup>+</sup> – сильное четкое окрашивание [1; 7].

2) Экспрессия рецепторов к ПТПГ оценивалась по балльной системе в зависимости от общего количества положительных опухолевых клеток с цитоплазматическим окрашиванием:

- 0 – отсутствие окрашивания,
- 1<sup>+</sup> – менее 25 % окрашенных клеток,
- 2<sup>+</sup> – 25–49 % окрашенных клеток,
- 3<sup>+</sup> – более 50 % положительных клеток [11].

3) Экспрессия остеопонтина оценивалась по балльной системе в зависимости от общего количества положительных опухолевых клеток с цитоплазматическим окрашиванием:

- 0 – отсутствие окрашивания,
- 1<sup>+</sup> – менее 10 % окрашенных клеток,
- 2<sup>+</sup> – 10–49 % окрашенных клеток,
- 3<sup>+</sup> – более 50 % положительных клеток.

Также оценивалась экспрессия в зависимости от интенсивности окрашивания:

- 0 – отсутствие окрашивания,
- 1<sup>+</sup> – слабое сомнительное окрашивание,
- 2<sup>+</sup> – среднее четкое окрашивание,
- 3<sup>+</sup> – сильное четкое окрашивание [2; 9].

4) Экспрессия  $\alpha_v\beta_3$  и  $\alpha_v\beta_5$  интегринов оценивалась по балльной системе в зависимости от общего количества положительных опухолевых клеток с цитоплазматическим окрашиванием:

- 0 – отсутствие окрашивания,
- 1<sup>+</sup> – менее 10 % окрашенных клеток,
- 2<sup>+</sup> – 10–49 % окрашенных клеток,
- 3<sup>+</sup> – более 50 % положительных клеток.

Также оценивалась экспрессия в зависимости от интенсивности окрашивания:

- 0 – отсутствие окрашивания,
- 1<sup>+</sup> – слабое сомнительное окрашивание,
- 2<sup>+</sup> – среднее четкое окрашивание,
- 3<sup>+</sup> – сильное четкое окрашивание.

#### Статистический анализ

Оценка выживаемости и других временных параметров в различных группах проводилась тестом log-rank методом Каплан-Мейера. Оценка категориальных переменных в различных группах (частота развития костных метастазов и т.п.) проводилась непараметрическими методами. Различия в показателях в изучаемых группах считались значимыми при  $p < 0,05$ .

Статистическая обработка полученных материалов проводилась с использованием программ Statistica v6 и SPSS 11.0.

#### Результаты

Для оцениваемых в данном исследовании маркеров число включенных случаев невелико, что не позволяет однозначно определить, какая выраженность их экспрессии имеет отражение в клиническом течении костных метастазов. Поэтому была оценена клиническая значимость всех возможных вариантов экспрессии маркеров: отсутствие экспрессии (0 баллов) против любой степени экспрессии (1; 2; 3 балла), 0 и 1 балл против 2 и 3 баллов (умеренная против сильной) и 0; 1; 2 балла против 3 баллов (гиперэкспрессии). Будут представлены только результаты, имевшие клиническую значимость. В табл. 4 представлена частота и выраженность экспрессии каждого изучавшегося маркера при раке молочной железы и почки. Показано, что при раке молочной железы экспрессия (1–3 балла) ПТПГ встречается у 26 % больных, в то время как экспрессия рецепторов к нему у 91,4 %.

Равным образом и экспрессия интегрина  $\alpha_v\beta_3$  и  $\alpha_v\beta_5$  в первичной опухоли молочной железы встречалась у 37,9 и 43,1 % соответственно, а остеопоптин – у 84,4 %. При раке почки отмечена сходная частота: ПТПГ экспрессирован в 21,6 % случаев, рецепторы к нему в 43 %. Интегрины  $\alpha_v\beta_3$  и  $\alpha_v\beta_5$  экспрессированы в 15,8 и 21,6 % случаев соответственно, а остеопоптин в 90,2 % случаев.

#### **Значимость интегрина $\alpha_v\beta_3$ и $\alpha_v\beta_5$ для метастазирования в кости**

При исследовании экспрессии интегрина  $\alpha_v\beta_3$  при раке молочной железы значимой оказалась гиперэкспрессия (3 балла), а при раке почки – напротив, отсутствие экспрессии в сравнении с любым её уровнем (табл. 5).

Оказалось, что наличие экспрессии интегрина  $\alpha_v\beta_3$  вело к значительному уменьшению времени развития метастазов и увеличению частоты развития метастазов в кости при раке молочной железы и раке почки. Исследования экспрессии интегрина  $\alpha_v\beta_5$  также показали: имела значение сильная экспрессия (2 и 3 балла), что оказывало выраженное влияние на время до появления метастазов в костях, частоту поражения скелета (табл. 6).

#### **Значимость ПТПГ для метастазирования в кости**

При оценке влияния экспрессии ПТПГ было установлено, что при раке молочной железы и при раке почки клиническое значение имеет сильная (2 и 3 балла) экспрессия (табл. 7).

Результаты оценки оказались несколько неожиданными при раке молочной железы, так как экспрессия ПТПГ, хотя и была связана с уменьшением времени до развития костных метастазов, в то же время они развивались у меньшего числа больных. При раке почки экспрессия ПТПГ сочеталась как со значительным уменьшением времени до развития метастазов, так и со значительным увеличением частоты развития метастазов в кости. При оценке клинического значения экспрессии рецепторов к ПТПГ и остеопоптина не было найдено никакой взаимосвязи с прогнозом костного метастазирования как у больных раком молочной железы, так и раком почки.

#### **Литература**

1. Bryden A.A.G., Islam S., Freemont A.J. et al. Parathyroid hormone-related peptide: expression in prostate cancer bone metastases // *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. – 2002. – 5. – P. 59–62.
2. Coppola D., Szabo M., Boulware D. et al. Correlation of Osteopontin Protein Expression and Pathological Stage across a Wide Variety of Tumor Histologies // *Clinical Cancer Research*. – 2004. – 10. – P. 184–90.
3. Fukunishi H., Nobuyuki Y., Kazuo M. et al. Immunohistochemical study on the expression of parathyroid hormone-related protein in ovarian tumors // *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. – 1994. – 12. – Suppl. 1.
4. Jin H., Varner J. Integrins: roles in cancer development and as treatment targets // *Br J Cancer*. – 2004. – 90(3). – P. 561–5.
5. Kominsky S.L., Davidson N.E. A “bone” fide predictor of metastases? Predicting breast cancer metastases to the bone // *J Clin Oncol*. – 2006. – 24. – P. 2227–9.
6. Lu X., Lu D., Scully M., Kakkar V. The role of integrins in cancer and the development of anti-integrin therapeutic agents for cancer therapy // *Perspect Medicin Chem*. – 2008. – 2. – P. 57–73.
7. MacLennan G., Farrow G.M., Bostwick D.G. Immunohistochemistry in the evaluation of renal cell carcinoma // *J Urol Pathol*. – 1997. – 6. – P. 195–203.
8. Powell G.J., Southby J., Danks J.A. et al. Localization of parathyroid hormone-related protein in breast cancer metastases: increased incidence in bone compared with other sites // *Cancer Res*. – 1991. – 51. – P. 3059–61.
9. Rudland P.S., Platt-Higgins A., El-Tanani M. et al. Prognostic Significance of the Metastasis-associated Protein Osteopontin in Human Breast Cancer // *Cancer Res*. – 2002. – 62. – P. 3417–27.
10. Standal T., Borset M., Sundan A. Role of osteopontin in adhesion, migration, cell survival and bone remodeling // *Exp Oncol*. – 2004. – 26(3). – P. 179–84.
11. Suzuki Y., Tokuda Y., Saito Y. et al. Clinicopathological correlation between expression of PTHrP receptor and various prognostic factors in breast cancer without axillary lymph node metastasis // *Tokai J Exp Clin Med*. – 2005. – 30(2). – P. 127–32.
12. Taverna D., Crowley D., Connolly M. et al. A Direct Test of Potential Roles for  $\alpha_3$  and  $\alpha_5$  Integrins in Growth and Metastasis of Murine Mammary Carcinomas // *Cancer Res*. – 2005. – 65. – P. 10324–9.

#### **Обсуждение**

Мы предположили, что для колонизации костей не столько важен тип опухоли, сколько характеристики опухолевых клеток, способствующие успешному развитию костных метастазов. Также было существенным определить, какие характеристики опухолевых клеток наиболее способствуют развитию метастазов. При анализе молекулярно-биологических маркеров оказалось, что для развития метастазов этих несхожих опухолей в костях значимыми являлись одни и те же маркеры, к которым относились ПТПГ и интегрины. Интересно, что экспрессия интегрина в опухолях молочной железы отмечалась в 2 раза чаще, чем в опухолях почки, что соответствовало частоте развития костных метастазов (60–70 % при раке молочной железы против 30 % при раке почки). Очевидно, что недостаточное количество наблюдений не позволяет делать однозначные выводы, однако сам факт совпадения молекулярно-биологических маркеров в разных опухолях как факторах прогноза, открывает новые возможности для выделения групп больных с разными локализациями первичной опухоли в отношении прогноза для развития костных метастазов. Ранее такого рода сравнительных исследований не проводилось. В целом, возможность профилактики метастазов в костях является актуальной клинической проблемой. Повышенную активность костного обмена как одну из причин костного метастазирования в настоящее время можно успешно контролировать применением бифосфонатов, и результаты двух исследований по адъювантному применению Клодроната, а также серия аналогичных исследований, проводящихся в настоящее время, демонстрируют обоснованность такого подхода. В то же время определение характеристик первичной опухоли, способствующих развитию костных метастазов, позволит более четко определить число больных, нуждающихся в дополнительном лечении. Полученные нами результаты показывают, что для определения больных с высоким риском развития костных метастазов, независимо от типа опухоли, необходимо определение одних и тех же маркеров. С учетом того, что в настоящее время разрабатываются лекарства и против ПТПГ, и против интегрина, такое таргетирование групп высокого риска особенно значимо.

*Работа поддержана грантом  
Правительства Москвы.*