

РЯБЧИКОВ Д. А., ВОРОТНИКОВ И. К., ПОРТНОЙ С. М., ЧХИКВАДЗЕ Н. В., ШУШАРИН А. С., РОДИОНОВА М. В., АНУРОВА О. А.
RYABCHIKOV D. A., VOROTNIKOV I. K., PORTNOY S. M., CHIKHIVADZE N. V., SHUSHARIN A. S., RODIONOVA M. V., ANUROVA O. A.

КЛИНИЧЕСКАЯ МАММОЛОГИЯ

Роль маркера множественной лекарственной резистентности Pgp в прогнозе лекарственной терапии рака молочной железы

The role of the marker of multidrug resistance Pgp in the prediction of drug therapy of breast cancer

Цитирование: RYABCHIKOV D.A., VOROTNIKOV I.K., PORTNOY S.M., CHIKHIVADZE N.V., SHUSHARIN A.S. et al. The role of the marker of multidrug resistance Pgp in the prediction of drug therapy of breast cancer. *Malignant Tumours* 2016; 2: 15–21.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–2–15–21

Резюме

Рак молочной железы занимает лидирующее место среди всех онкологических заболеваний у женщин в мире. Несмотря на большие достижения комплексного лечения, есть категория больных, не чувствительных к лекарственной терапии. Одной из причин отсутствия эффекта лекарственной терапии у больных раком молочной железы может являться множественная лекарственная устойчивость. В статье представлен опыт использования маркера множественной лекарственной резистентности Pgp в качестве предсказательного фактора эффективности предполагаемой химиотерапии.

Abstract

Breast cancer ranks first among all cancers in women in the world. Despite the great achievements of complex treatment, there is a category of patients is not sensitive to drug therapy. One of the reasons for the lack of effect of drug therapy in patients with breast cancer may be multi-drug resistance. The article presents the experience of the use of the marker of multidrug resistance Pgp, as a predictive factor for the effectiveness of the proposed chemotherapy.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак молочной железы, Pgp, резистентность, лекарственная терапия

KEY WORDS

breast cancer, Pgp, resistance, drug therapy

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Рябчиков Денис Анатольевич – к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения № 5 ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина»,
e-mail: dr.densr@mail.ru

Воротников Игорь Константинович – д.м.н., профессор, зав. хирургическим отделением № 5 ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина»,
e-mail: i.vorotnikov@mail.ru

Портной Сергей Михайлович – д.м.н., зав. хирургическим отделением № 8 ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина»

CONTACT INFORMATION

Ryabchikov Denis Anatolievich – MD, PhD, senior researcher of the surgical Department № 5 of FEDERAL state scientific institution Russian oncological scientific center named. N. N. Blokhin, e-mail: dr.densr@mail.ru

Vorotnikov Igor Konstantinovich – MD, PhD, DSc, Professor, head.surgical Department No. 5 FEDERAL state budgetary institution Russian oncological scientific center named. N. N. Blokhin, e-mail: i.vorotnikov@mail.ru

Portnoj Sergej Mihajlovich – MD, PhD, DSc, head.surgical Department No. 8 FEDERAL state budgetary institution Russian oncological scientific center named. N. N. Blokhin

Чхиквадзе Нино Валерьяновна – к.м.н., врач хирургического отделения № 5 РОНЦ им. Н. Н. Блохина

Шушарин Алексей Сергеевич – ординатор, РОНЦ им Н.Н. Блохина, e-mail: superrekut@yandex.ru

Родионова Мария Валерьевна – врач-онколог хирургического отделения патологии молочных желез ФГБУ, научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: miss.rodionova@gmail.com

Анурова Ольга Александровна – к.м.н., ведущий научный сотрудник патологоанатомического отделения РОНЦ им. Н. Н. Блохина

Chkhikvadze Nino Valer'yanovna – MD, PhD, doctor of the surgical Department № 5 RONC N. N. Blokhin

Shusharin Aleksey Sergeevich – Intern, RONC N. N. Blokhin, e-mail: superrekut@yandex.ru

Rodionova Maria Valer'evna – oncologist surgical Department of breast pathology fsbi scientific center for obstetrics, Minekologii and Perinatology academician V. I. Kulakov Ministry of health Russian Federation, e-mail: miss.rodionova@gmail.com

Anurova Olga Aleksandrovna – MD, PhD, leading researcher of the Department of human pathology RONC N. N. Blokhin

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным злокачественным новообразованием у женщин во всем мире и составляет примерно 25% (1,7 миллиона) новых случаев злокачественных заболеваний, что составляет 15% (более 0,5 миллионов) смертей от всех видов рака в год [1]. В 2011 году в России диагностировано более 54000 случаев РМЖ. Максимальные показатели зарегистрированы в Москве – 52,3 и Санкт-Петербурге – 48,1

на 100 тыс женщин [2, 3]. Одной из причин отсутствия эффекта лекарственной терапии у больных раком молочной железы может являться множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) [4]. В понятие МЛУ входит то, что резистентность клеток развивается одновременно к большому количеству лекарств, разных по своему химическому составу и механизму действия на клетку. Множественная лекарственная устойчивость является одной из основных преград на пути успешного лечения злокачественных опухолей [5, 6]. МЛУ в основном обусловлена особенностями

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от стадии, дифференцировки и уровня Pgp-170

		Pgp-170					
		положительный (n=29)		отрицательный (n=39)		всего (n=68)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Стадия	IIa	2	6,9	2	5,1	4	5,9
	IIb	4	13,8	4	10,3	8	11,8
	IIIa	3	10,3	5	12,8	8	11,8
	IIIb	14	48,3	24	61,5	38	55,9
	IIIc	6	20,7	4	10,3	10	14,6
Гистология	протоковый	17	58,6	31	79,5	48	70,6
	дольковый	6	20,7	2	5,1	8	11,8
	смешанный	2	6,9	2	5,1	4	5,8
	редкие формы	4	13,8	4	10,3	8	11,8
G	1 степень	2	6,9	8	20,5	10	14,7
	2 степень	17	58,6	23	59,0	40	58,8
	3 степень	9	31,0	5	12,8	14	20,6
	1–2 степень	1	3,5	3	7,7	4	5,9

функционирования ABC-транспортеров, которые, по сути, являются помповыми белками, выполняющими удаление цитостатических препаратов из опухолевой клетки [7, 8]. В проанализированной литературе наиболее часто упоминаются белки из этого семейства, ассоциированные с МЛУ: ABCB1 (MDR-1, pgp-170, CD243), ABCC1 (MRP-1), ABCG2 (BCRP) [9, 10]. В нашем клиническом исследовании мы уделили особую роль маркеру МЛУ Pgp-170. Научные исследователи указывают, что Pgp транспортирует большое количество лекарственных препаратов, пептидов и липидов, в конечном итоге влияя на эффективность лечения [11].
Цель исследования: оценка уровня экспрессии Pgp-170 в прогнозировании эффективности лекарственного лечения рака молочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящая работа основана на анализе проспективных данных комплексного обследования и лечения 68 пациенток, страдающих РМЖ, наблюдавшихся и получавших лечение в отделениях Российского онкологического центра им. Н. Н. Блохина.

Среднее время наблюдения за больными составило $79,3 \pm 53,5$ месяцев (от 3 до 198 месяцев, медиана 86,7 месяцев). Возраст пациенток варьировал от 27 до 77 лет (средний возраст $51,9 \pm 9,9$ лет, медиана 53 года). У всех больных проводилась Сог биопсия опухоли до начала лечения. Изучалась морфологическая дифференцировка опухоли, иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона, Her2/neu, Ki-67, а также изучался уровень Pgp-170.

У 29 (42,6%) больных была выявлена гиперэкспрессия уровня Pgp, у 39 (57,4%) – экспрессия была не выражена. Данные о распределении больных по характеристикам опухолевого процесса представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, группы не имели существенных различий по характеристикам опухолевого процесса. Возраст пациенток также не отличался: $50,7 \pm 9,7$ лет у Pgp-170 – положительных и $51,2 \pm 10,1$ лет – у Pgp-170 – отрицательных. Всем пациенткам была назначена неoadъювантная химиотерапия в различных режимах, и при достижении положительного клинического эффекта, они были радикально прооперированы.

Предоперационную (неoadъювантную) химиотерапию проводили всем 68 (100%) больным: 59 (86,8%) пациенткам – ХТ, 3 (10,3%) – ХТ+ЛТ.

Предоперационная химиотерапия проводилась по общепринятым современным схемам системной лекарственной химиотерапии (АС, САФ, FAC, АТ, ХАС). Количество курсов проводимой химиотерапии варьировало от 4 до 8 по необходимости с учетом клинической ситуации.



Рис. 1. Распределение больных в зависимости от проводимой лекарственной терапии

Распределение больных в зависимости от вариантов проводимой химиотерапии наглядно иллюстрирует рисунок 1.

Из рисунка 1 видно, что наибольшее количество наблюдаемых пациентов – 45 (66,1%) получали схему FAC. Схемы АТ – 9 (13,2%), FAC+таксотер – 5 (7,4%), CAF – 5 (7,4%) и таксаны 4 (5,9%) получало меньшее количество больных. Предоперационную лучевую терапию получали 3 (10,3%) пациентки. Хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии проводилось в 62 (91,2%) случаях, радикальная резекция была произведена 6 (8,8%) больным. Клиническая эффективность химиотерапии оценивалась с использованием данных ультразвуковой томографии по критериям ВОЗ:

- Полный эффект – исчезновение всех поражений на срок не менее 4 недель, отсутствие признаков опухолевого поражения молочной железы:
 - полная регрессия узловых образований и регионарных лимфоузлов,
 - исчезновение инфильтрации и отека ткани молочной железы,
 - исчезновение гиперемии кожи.
- Частичный эффект – большее или равное 50% уменьшение всех или отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов. Полное исчезновение гиперемии кожи, значительное уменьшение отека и инфильтрации тканей молочной железы.
- Стабилизация (без изменений), уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых очагов поражения.

Прогрессирование – увеличение измеряемых образований более чем на 25%, усиление отека более чем на 25%, увеличение инфильтрации тканей молочной железы, появление новых признаков болезни.

Морфологическая эффективность (лечебный патоморфоз) оценивался по классификации Г.А. Лавниковой

Таблица 2. молекулярные подтипы опухоли и уровень экспрессии Pgp-170

Подтип	Pgp-170					
	положительный (n=29)		отрицательный (n=39)		всего (n=68)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Люминальный А	14	48,3	12	30,8	26	38,2
Люминальный В her-	4	13,8	7	17,9	11	16,2
Люминальный В her+	2	6,9	2	5,1	4	5,9
Erb-B2 сверхэкспрессирующий	2	6,9	3	7,7	5	7,3
Базальноподобный рак	7	24,1	15	38,5	22	32,4

Таблица 3. Уровень Pgp-170 в зависимости от клинической эффективности химиотерапии и клинического патоморфоза

Клиническая эффективность		Pgp-170					
		положительный (n=29)		отрицательный (n=39)		всего (n=68)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Клиническая эффективность	Полная регрессия	1	3,5	6	15,4	7	10,3
	Частичная регрессия	12	41,4	25	64,1	37	54,4
	Стабилизация	13	44,8	8	20,5*	21	30,9
	Прогрессирование	3	10,3	-	-	3	4,4
Выраженный патоморфоз	есть	3	10,3	16	41,0*	19	27,9
	нет	26	89,7	23	59,0*	49	72,1

* достоверные различия между группами, p<0,05

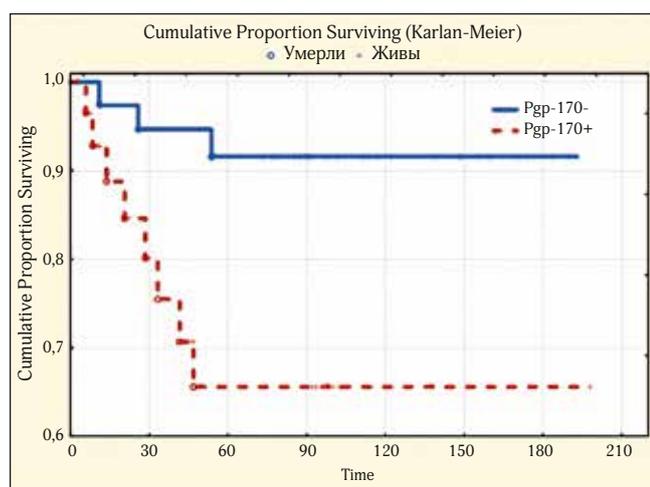
Таблица 4. Уровень Pgp-170 в зависимости от клинической эффективности химиотерапии и выживаемости

Pgp-170	Число больных	Прогрессирование	Без прогрессирования	Умерли	Живы
Pgp-170 -	39	10(25,6%)	29(74,4%)	3(7,7%)	36(92,3%)
Pgp-170 +	29	9(31,0%)	20(69,0%)	8(27,6%)*	21(72,4%)*

* достоверные различия между группами, p=0,031

Таблица 5. Общая выживаемость (%±δ) больных в зависимости от уровня Pgp-170

Срок/Медиана	Pgp-170- 39	Pgp-170+ 29	Всего 68
1-летняя	97,4±2,6	92,8±4,9	95,4±2,6
3-летняя	94,7±3,7	75,4±8,8	87,1±4,3
5-летняя	91,6±4,7	65,6±10,0	81,4±5,1
10-летняя	91,6±4,7	65,6±10,0	81,4±5,1
Медиана	Не достигнута	Не достигнута*	Не достигнута



Общая выживаемость, $p=0,012$

Рис. 2. Общая выживаемость в зависимости от уровня Pgp-170

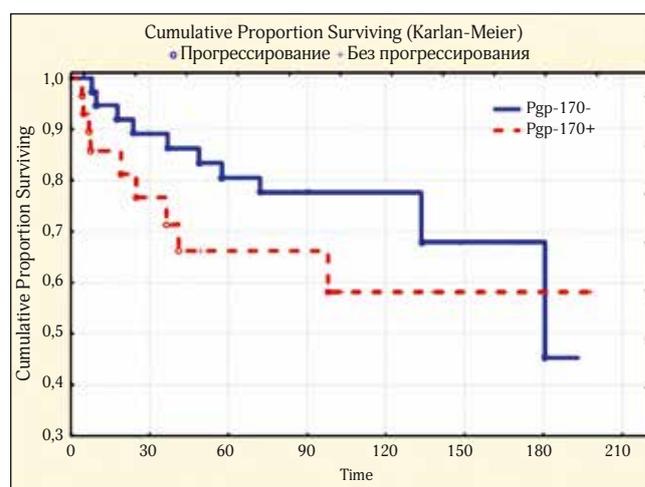


Рис. 3. Выживаемость с/без признаков прогрессирования в зависимости от уровня Pgp-170

(1976), автор выделяет 4 степени патоморфоза. I – структура опухоли сохранена, выявляется полиморфизм и дистрофия части клеток; II – очаговое изменение паренхимы опухоли; III- структура опухоли резко нарушена за счет фиброзного замещения или обширного некроза, а также круглоклеточной инфильтрации; IV – полное исчезновение клеток паренхимы опухоли [12].

Адьювантную терапию проводили 50 (73,5%) пациенткам.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все больные были разделены согласно молекулярно-генетической классификации на подтипы. В таблице 2 представлены молекулярные фенотипы опухоли в зависимости от уровня экспрессии Pgp-170.

Как видно из представленной таблицы 2 наибольшее количество больных относится к люминальным подтипам рака молочной железы. Уровень экспрессии Pgp в разных молекулярных подтипах не имел достоверной разницы.

В нашем исследовании уровень Pgp-170 значимо коррелировал с клинической эффективностью лечения ($r=0,39$), возможностью достижения выраженного патоморфоза ($r=-0,34$), смертностью ($r=0,27$), что представлено в таблице 3.

Как видно из представленных таблиц 3 и 4, у группы больных с высоким уровнем экспрессии Pgp-170 выраженный эффект встречался реже, чем в группе больных с низким уровнем экспрессии Pgp-170, разница носит статистически достоверный характер. Из таблицы 4 видно, что при низкой

экспрессии Pgp-170 выживаемость больных выше ($p=0,031$). Таким образом, по уровню Pgp-170 можно прогнозировать эффективность лечения.

На рисунке 2 представлена общая выживаемость в зависимости от уровня Pgp-170.

Как видно из представленных данных рисунка 1 и таблицы 5, общая выживаемость была выше в группе с отрицательными значениями уровня Pgp-170, разница носит статистически значимый характер. Выживаемость без признаков прогрессирования, $p=0,21$ – не значима, что видно из рисунка 3 и таблицы 6.

ОБСУЖДЕНИЕ

За последние годы существенно расширились представления об особенностях биологии рака молочной железы, идентифицирован ряд характерных генетических изменений. Исследуются некоторые биологические показатели, которые могут иметь определенное прогностическое значение, изучаются возможные маркеры лекарственной чувствительности злокачественных новообразований [13]. Как показали исследования Dyszlewski M. и др., химиорезистентность ассоциируется с повышенной экспрессией АТФ-зависимого трансмембранного протеина (Р-гликопротеина Pgp-170), регулирующего клеточную проницаемость и, таким образом, выполняющего функцию удаления многих химиотерапевтических агентов из опухолевой клетки [14]. Аналогичные нашим результаты были получены Ciarmiello A. и др., они проводили неoadьювантную ХТ 39 больным РМЖ III стадии. У 17

Таблица 6. Выживаемость без признаков прогрессирования (%±) больных

Срок/Медиана	Pgr-170- 39	Pgr-170+ 29	Всего 68
1-летняя	94,6±3,7	85,8±6,6	90,8±3,6
3-летняя	89,1±5,2	76,5±8,6	83,9±4,7
5-летняя	80,5±6,6	66,3±10,0	74,5±5,7
10-летняя	77,6±7,0	58,0±11,7	69,4±6,4
Медиана	170,8 мес	Не достигнута	171,2 мес

* достоверные различия между группами, p=0,012

из них отмечалась высокая экспрессия Pgr, частота макроскопически видимой остаточной опухоли составила 88%. Среди 22 больных с низкой экспрессией макроскопически видимая остаточная опухоль наблюдалась только в 36%, p<0.01 [15]. В исследовании Chintamani, Jai Parakash Singh и др. показана взаимосвязь между экспрессией Pgr и клиническим ответом опухоли на предоперационную химиотерапию. Авторы получили корреляцию между экспрессией Pgr и клиническим эффектом: высокая экспрессия Pgr-170 была связана с плохим клиническим эффектом, тогда как ее отсутствие ассоциировалось с хорошим эффектом (p<0,05) [16]. Аналогичные данные были получены нами у группы больных с высоким уровнем экспрессии Pgr-170, выраженный эффект (полный эффект + частичный) встречался реже, чем в группе больных с низким уровнем экспрессии Pgr-170, что составило 13 случаев против 31, соответственно (p<0,05). Такая же корреляция была получена нами при сопоставлении данных клинического патоморфоза и уровня Pgr-170. Возможность достижения выраженно-

го патоморфоза при низком уровне Pgr-170 (r= -0,34). Мы также получили статистически достоверную разницу между выживаемостью больных и уровнем экспрессии Pgr, что сопоставимо с данными анализируемой нами литературы. Анализируя вышесказанное, хочется отметить, что понимание механизмов лекарственной устойчивости, у каждого конкретного пациента, необходимо для персонализации терапии и снижения осложнений от неэффективных препаратов.

ВЫВОДЫ

Таким образом, использование маркера множественной лекарственной устойчивости Pgr-170 в комплексе с традиционными иммуногистохимическими показателями является хорошим предсказательным фактором эффективности предполагаемой химиотерапии и может применяться для более точного выбора альтернативных вариантов лечения.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Visvander J. E., Lindeman G. J. Cell Stem Cell. 2012; 10(5): 717–728.
2. Аксель Е. М. Злокачественные образования молочной железы: Состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность. Маммология. 2006; 1: 9–15.
Axel E. M. Malignant tumors of the breast: State of cancer care, morbidity and mortality. Mammalogy. 2006; 1: 9–15.
3. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году. М.: Издательская группа РОНЦ. 2014: 46.
4. Davydov M. I., Aksel E. M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS in 2012. М.: Publishing group, cancer research center. 2014: 46.
5. Calcagno A. M., Salcido C. D., Gillet J. P. et al. Prolonged Drug Selection of Breast Cancer Cells and Enrichment of Cancer Stem Cell Characteristics. J Natl Cancer Inst 2010;102(21):1637–52.
6. Saxena M., Stephens M. A., Pathak H., Rangarajan A. Transcription factors that mediate epithelial-mesenchymal transition lead to multidrug resistance by upregulating ABC transporters. Cell Death Dif 2011;2:179.

6. Ставровская А. А., Генс Г. П. Некоторые новые аспекты исследований множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток. Успехи молекулярной онкологии. 2014; 1: 5–11.
- Stavrovskaya A. A., gens G. P. Some new aspects of studies of multidrug resistance of tumor cells. The successes of molecular Oncology. 2014; 1: 5–11.
7. Ставровская А. А. Клеточные механизмы множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток. Биохимия. 2000; 65(1): 112–26.
- Stavrovskaya A. A., Cellular mechanisms of multidrug resistance of tumor cells. Biochemistry. 2000; 65(1): 112–26.
8. М. А. Барышникова, Д. А. Афанасьева, И. В. Уласов, А. Ю. Барышников. Механизмы лекарственной устойчивости меланомы. Российский биотерапевтический журнал. 2015; 2(14): 17–23.
- Baryshnikova M. A., Afanasyev D. A., Ulasov I. V., Baryshnikov A. Y. Mechanisms of drug resistance of melanoma. The Russian biotherapeutic journal. 2015; 2(14): 17–23.
9. Ставровская А. А., Стромская Т. П. Транспортные белки семейства ABC и множественная лекарственная устойчивость опухолевых клеток. Биохимия. 2008; 73(5): 735–50.
- Stavrovskaya A. A., Stromskaya T. P. Transport proteins of the ABC family and multidrug resistance of tumor cells. Biochemistry. 2008; 73(5): 735–50.
10. Glavinas H., Krajcsi P., Cserepes J., Sarkadi B. The Role of ABC Transporters in Drug Resistance, Metabolism, and Toxicity. Current Drug Delivery. 2004; 1(1): 1–16.
11. Ambudkar S. V., Dey S., Hrycyna C. A., Ramachandra M., Pastan I., Gottesman M. M. Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1999; 39:361–98.
12. Лавникова Г. А. Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое использование. Вестник АМН СССР. 1976; 6:13–19.
- Lavnikova G. A. Some regularities of radiation pathomorphism of tumors and their practical use. Vestnik of the USSR AMS. 1976; 6:13–19.
13. Federici C., Petrucci F., Caimi S. et al. Exosome Release and Low pH Belong to a Framework of Resistance of Human Melanoma Cells to Cisplatin. PLoS ONE. 2014; 9(2): 881–93.
14. Dyszlewski M., Blake H. M., Dahlheimer J. L., Pica C. M., Piwnicka-Worms D. Characterization of a novel 99mTc-carbonyl complex as a functional probe of MDR1 P-glycoprotein transport activity. Mol Imaging. 2002; 1(1):24–35.
15. Ciarmiello A., Del Vecchio S., Silvestro P., Potena M. I., Carriero M. V., Thomas R., Botti G., D'Aiuto G., Salvatore M. Tumor clearance of technetium 99m-sestamibi as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. J Clin Oncol. 1998;16(5):1677–83.
16. Chintamani A., Jai Parakash Singh, Mahesh K Mittal, Sunita Saxena, Anju Bansal, Ashima Bhatia and Pranjal Kulshreshtha. World Journal of Surgical Oncology. 2005; 3(3):61.