

С.І. Шпилюва
 О.В. Юрченко
 К.Д. Волкова
 Н.Ю. Лук'янова
 К.О. Галахін
 Г.І. Кулик
 В.Ф. Чехун

Інститут експериментальної
 патології, онкології та
 радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
 НАН України

Інститут молекулярної
 біології та генетики
 НАН України

Інститут онкології
 АМН України, Київ, Україна

Ключові слова: рак
 молочної залози, прогноз,
 резистентність, E-кадгерин,
 металотіонеїн, p53, рецептори
 стероїдних гормонів.

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПУХЛИНОАСОЦІЙОВАНИХ МОЛЕКУЛЯРНИХ МАРКЕРІВ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ З РІЗНИМ ФЕНОТИПОМ ЛІКАРСЬКОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ

Резюме. Досліджено експресію молекулярних маркерів резистентності P-глікопротеїну (Pgp), глутатіон-S-трансферази (GST), металотіонеїнів (MT), молекул адгезії E-кадгерину та муцину (MUC1), білків p53, Vcl-2, рецепторів гормонів естрогену та прогестерону імуногістохімічним методом в операційному матеріалі 45 хворих на рак молочної залози (PMЗ) з розповсюдженням пухлинного процесу T2N0-1-2M0. Встановлено, що набування пухлинними клітинами резистентного фенотипу корелює із збільшенням злоякісного потенціалу PMЗ, з розвитком регіонарних метастазів у лімфатичних вузлах, що в свою чергу пов'язано із зниженням виживаності хворих. Особливе значення для прогнозування несприятливого перебігу пухлинного процесу у хворих на PMЗ має механізм, за яким формується резистентний фенотип. Серед маркерів резистентності, які є ключовими для різних механізмів резистентності — P-gp та GST — саме експресія останнього дозволяє достовірно прогнозувати несприятливий перебіг пухлинного процесу. Прогностично вагомим маркером є експресія пухлинними клітинами MT. Доведено, що у хворих на PMЗ при формуванні фенотипу резистентності змінюється експресія молекул адгезії, рецепторів гормонів, білків-регуляторів клітинного циклу.

ВСТУП

Вагомою передумовою радикальності лікування пацієнтів із злоякісними новоутвореннями, що впливає на подальший перебіг процесу, є чутливість пухлин до цитотоксичної терапії, тому дослідження молекулярних маркерів, асоційованих з резистентністю пухлини та її метастатичним потенціалом, є важливою задачею сучасної онкології. Вважають, що визначення спектра біомолекул, які детермінують біологічні особливості пухлинних клітин, дає спроможність прогнозувати перебіг пухлинного процесу на рівні із загальноновизнаними (традиційними) клінічними та морфологічними характеристиками [1, 2, 3]. Ще недавно основну увагу дослідники приділяли молекулам, які задіяні у формуванні механізмів резистентності пухлини до протипухлинних препаратів. Це, зокрема, продукт гена *MDR* — Pgp, за умов експресії якого в пухлинних клітинах розвивається резистентність до дії та антрациклінових антибіотиків, актиноміцину, алкалоїдів рослинного походження, наприклад, вінка-алкалоїдів, подофіллотоксинів, таксанів [4], та група ферментів системи глутатіону (зокрема глутатіон-S-трансферази, GST), що виконують функцію детоксикації цитостатиків. На сьогодні вони є найбільш вивченими молекулярними маркерами резистентності; значення GST [5] та Pgp [6] підтверджується і у деяких дослідженнях прогнозу агресивності перебігу PMЗ.

Але зв'язок цих молекул з іншими прогностичними факторами вивчений ще недостатньо. Останнім часом все більше уваги приділяється молекулярним маркерам, які характеризують біологічні особливості пухлинних клітин, перш за все їх метастатичний потенціал.

Тому вважаємо клінічно доцільним проведення комплексних досліджень щодо встановлення прогностичного значення експресії Pgp, GST, молекул адгезії (E-кадгерину і муцину), рецепторів стероїдних гормонів (естрогену та прогестерону), а також білків-регуляторів проліферації клітин і апоптозу (p53, Vcl-2, металотіонеїну (MT)) у злоякісних клітинах у хворих на PMЗ.

Мета даної роботи — узагальнюючий аналіз сукупності змін перелічених маркерів при PMЗ із різним ступенем агресивності.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експресію біологічних маркерів досліджували імуногістохімічним методом в операційному матеріалі 45 хворих на PMЗ з розповсюдженням пухлинного процесу T2N0-1-2M0, які лікувались у відділі пухлин молочної залози Інституту онкології АМН України (1991–1995 рр.). Усім хворим проведено радикальну мастектомію з подальшими курсами хіміотерапії (ХТ) за стандартними схемами, переважно CMF [7]. На доопераційному етапі хворі не отримували спеціального лікування.

Морфологічне дослідження пухлин проводили загальноприйнятим методом (забарвлення препаратів гематоксілін-еозином, світлооптична мікроскопія). Характеристики пацієток за розповсюдженням пухлинного процесу, віком, гістологічним типом пухлини наведені у табл. 1. Імуногістохімічне дослідження експресії молекулярних маркерів з використанням моноклональних антитіл (МкАТ) проводили на парафінових зрізах тканини пухлин, як описано раніше [8]. Досліджено експресію Pgp, GST, MT, p53, Vcl-2, рецепторів естрогенів та прогестерону (PE, PP), E-кадгерину та муцину (MUC1).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі досліджено експресію маркерів резистентності Pgp та GST у пухлинах хворих з урахуванням гістологічного типу та стадій розвитку пухлинного процесу. Показано тенденції до збільшення частоти (порівняно з інфільтруючим дольковим раком (ІДР)) експресії Pgp і GST за наявності інфільтруючого протокового раку (ІПР), GST — інфільтруючого недиференційованого раку (ІНДР) (табл. 2).

Таблиця 1

Характеристика хворих, залучених у дослідження

Показник	Група хворих за класифікацією TNM		
	T2N0M0	T2N1M0	T2N2M0
Кількість хворих, n	10	19	16
Середній вік, роки	51,5	54,9	51,0
До 50 років, n (%)	6 (60,0)	6 (31,5)	8 (50,0)
Старше 50 років, n (%)	4 (40,0)	13 (68,4)	8 (50,0)
Гістологічний тип пухлини:			
ІДР, n (%)	3 (30,0)	4 (21,1)	3 (18,7)
ІПР, n (%)	4 (40,0)	11 (57,8)	7 (43,7)
ІНДР, n (%)	3 (30,0)	4 (21,1)	6 (37,5)

Таблиця 2

Характеристика хворих на РМЗ за критерієм експресії у пухлині маркерів лікарської резистентності¹

Гістологічний тип пухлини	Розподіл хворих за експресією маркерів резистентності, n % ¹			
	Pgp		GST	
	Pgp ⁺ (n = 19)	Pgp ⁻ (n = 26)	GST ⁺ (n = 20)	GST ⁻ (n = 25)
ІДР (n = 10)	6 (13,3)	4 (8,9)	3 (6,6)	7 (15,6)
ІПР (n = 22)	7 (15,5)	15 (33,3)	5 (11,1)	17 (37,8)
ІНДР (n = 13)	6 (13,3)	7 (15,7)	12 (26,7)	1 (2,2)
Усього (n = 45)	19 (42,2)	26 (57,8)	20 (44,4)	25 (55,6)

¹Відсотки обчислювали відносно загальної кількості хворих, залучених у дослідження.

Деякі автори звертають увагу на зв'язок експресії як Pgp, так і GST та гістологічного типу РМЗ [9]. У нашому дослідженні таку закономірність для Pgp не виявляли, проте встановлено, що при більш агресивному РМЗ (ІНДР, ІПР) експресія GST вірогідно вище ($p < 0,05$) порівняно з менш агресивними формами ІДР (рис. 1).

При дослідженні експресії маркерів резистентності залежно від стадії захворювання відзначена тенденція щодо посилення експресії Pgp у міру розповсюдження процесу: у 20% хворих з РМЗ T2N0M0 стадії, у 30% — при стадії T2N1M0 та у 50% — при T2N2M0. Встановлено достовірний зв'язок між експресією GST та метастазуванням у регіонарні лімфатичні вузли. У хворих на РМЗ стадії T2N0M0 експресії GST не зареєстровано, а на стадіях T2N1M0 та

T2N2M0 виявлено у 43,0 та 56,0% випадків ($p < 0,05$) відповідно (рис. 2). Отримані дані свідчать про можливість використання GST як маркера несприятливого перебігу хвороби та високої вірогідності ($p < 0,05$) розвитку метастазів у регіонарні лімфатичні вузли пацієток з РМЗ. У проведених раніше дослідженнях показано існування зв'язку між наявністю метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах та виживаністю хворих на РМЗ. Так, загальна 1-, 5- та 10-річна виживаність хворих зі стадією T2N0M0 становила 100,0%, а зі стадією T2N1M0 — 100,0; 80,0 та 73,0% відповідно. Результати зіставлення цих даних вказують на існування зв'язку між експресією маркерів резистентності та строками виживаності [8].

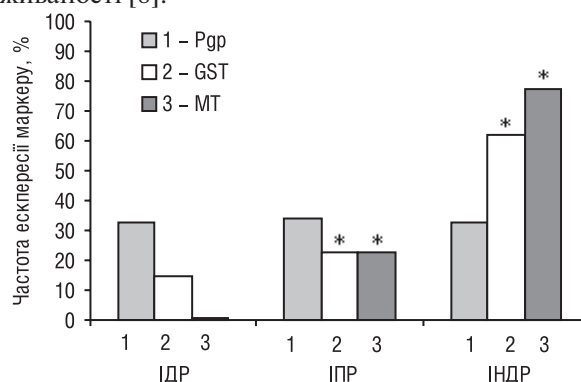


Рис. 1. Показники експресії Pgp, GST та MT у пухлинах хворих на РМЗ із різним гістологічним типом. Відсотки обчислювали відносно загальної кількості хворих, у яких виявлено експресію даного маркера. * $p < 0,5$ порівняно з ІДР.

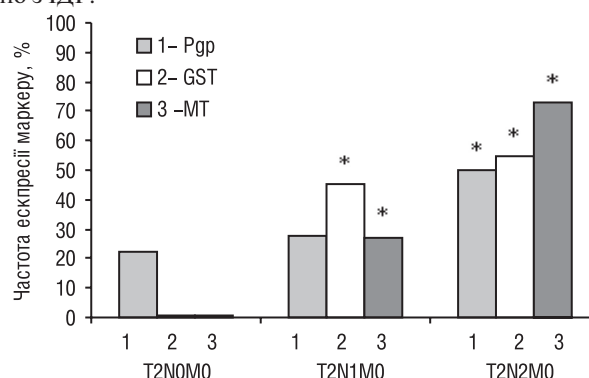


Рис. 2. Показники експресії Pgp, GST і MT у пухлинах хворих на РМЗ з відсутністю (T2N0M0) та наявністю (T2N1M0 і T2N2M0) метастазів у лімфатичних вузлах * $p < 0,5$ порівняно з T2N0M0.

При аналізі експресії MT — цистеїн-багатих металозв'язуючих білків з'ясовано, що їх гіперекспресія має антиапоптичний характер і зумовлює підвищення проліферативної активності пухлинних клітин. MT активує і специфічно взаємодіє з p50 — субчастиною фактора транскрипції NFκB (nuclear factor-κB), що призводить до трансактивації останнього [10]. Активованій NFκB регулює експресію цикліну D1 та перехід клітинного циклу з G1 в S фазу, таким чином стимулюючи проліферацію клітин [11]. Встановлено, що експресія MT залежить від гістологічного типу РМЗ. Так, у пацієнтів

з ІДР експресія МТ відсутня, всі позитивні реакції зареєстровано у хворих із більш агресивними формами РМЗ — ІПР та ІНДР (відповідно у 21,0 і 79,0% позитивних випадків (див. рис. 1)). При аналізі експресії МТ при різній розповсюдженості метастазів у лімфатичних вузлах визначають пряму залежність між експресією МТ та наявністю метастазів ($p < 0,05$). Позитивну імуногістохімічну реакцію відзначали у 41,0% хворих Т2N1M0 групи, та у 71,0% — зі значним ураженням декількох лімфатичних вузлів (група Т2N2M0) (див. рис. 2). Отже, маркер МТ — суттєвий фактор прогнозу перебігу пухлинного процесу з високою вірогідністю виникнення регіонарних метастазів у хворих на РМЗ. Лише нещодавно з'ясували роль МТ у процесі набуття трансформованими клітинами резистентності до дії протипухлинних препаратів [12, 13]. Результати даного дослідження демонструють, що поява експресії GST співпадає із зростанням експресії МТ; водночас не встановлено подібного зв'язку між експресією Pgp і МТ. Отримані результати свідчать про можливу участь МТ у розвитку резистентності, зумовленої GST, у хворих на РМЗ.

Відомо, що на початкових етапах метастазування пухлинні клітини змінюють свої адгезивні властивості, маркерами яких є, зокрема, Е-кадгерин та муцин [10]. У клітинах нормальної молочної залози Е-кадгерин (представник родини кальційзалежних трансмембранних глікопротеїнів) відіграє важливу роль у підтримуванні фенотипу епітеліальних клітин та є медіатором міжклітинної адгезії останніх, що реалізується за рахунок гомотипічної взаємодії їх позаклітинних доменів (контакти типу «зона злипання» — *zona adhaerence*). У пухлинних клітинах значної кількості пацієнтів із РМЗ відзначають суттєве зниження експресії цього маркера. Дефекти функціонування Е-кадгерину та кадгерин-катенинового комплексу пов'язують з інвазією [14], прогресуванням пухлинного росту та метастазуванням [15, 16]. Відзначено тенденцію до втрати або зниження експресії Е-кадгерину та підвищення експресії MUC1 за наявності у пацієнтів регіонарних метастазів. Експресія Е-кадгерину виявлена у 60% хворих зі стадією пухлинного процесу Т2N0M0 і лише у 31% — зі стадією Т2N1M0 [8], MUC1 — у 30 та 40% пацієнтів відповідно. Відзначали також зниження експресії Е-кадгерину зі зниженням ступеня диференціювання пухлинних клітин при РМЗ. Зокрема, при ІНДР експресія Е-кадгерину не визначена в жодному випадку. Отже, набування пухлинними клітинами інвазивного та метастатичного потенціалу супроводжується зниженням експресії Е-кадгерину з певним підвищенням експресії MUC1. Отримані дані співпадають з даними інших дослідників, що вказують на суттєве зниження експресії Е-кадгерину при РМЗ із зменшенням безрецидивної та загальної виживаності хворих [17, 18, 19]. Підвищення експресії MUC1 у пацієнтів з РМЗ можна пояснити даними літератури, які свідчать, що при злоякіс-

ній трансформації відбувається процес гіперглікозилювання молекул муцинів, який не тільки зумовлює послаблення зв'язків між клітинами та спричиняє розповсюдження пулу пухлинних клітин за межі первинної пухлини, але й супроводжується маскуванням сайтів зв'язування ракових клітин з цитотоксичними Т-лімфоцитами, що в нормі сприяють елімінації трансформованих клітин [20]. Крім того, цитоплазматична форма MUC1 може конкурувати з Е-кадгерином за зв'язування з β -катенином, що також може бути причиною порушення адгезивних властивостей пухлинних клітин [21].

Встановлено, що набування клітинами фенотипу лікарської резистентності шляхом експресії Pgp і GST супроводжується зменшенням експресії Е-кадгерину та підвищенням експресії MUC1. Наявність Е-кадгерину у цитоплазмі пухлинних клітин виявлена у 60% хворих, які не мали експресії Pgp (Pgp⁻-група); у Pgp⁺-групі позитивна реакція на Е-кадгерин — у 44%. Залежно від експресії GST експресія Е-кадгерину змінювалась більш суттєво. GST⁺-пухлинні клітини експресують Е-кадгерин у 27% випадків, а GST⁻-клітин — у 57%. Дослідження експресії MUC1 дозволило встановити позитивну імуногістохімічну реакцію у 65 і 83% хворих Pgp⁻ та Pgp⁺-груп відповідно. У пацієнок, пухлинні клітини яких експресували GST, експресію MUC1 відзначали у 94%, у хворих GST⁻-групи — у 80% випадків.

Хоча більшість авторів схиляється до думки про відсутність прямого зв'язку між експресією Е-кадгерину та набуттям пухлиною множинної лікарської резистентності, отримані дані вказують, що поява маркерів резистентності в пухлинних клітинах супроводжується змінами в експресії маркерів адгезії. Існує припущення [22], що Е-кадгерин сприяє розвитку множинної лікарської резистентності: зумовлена ним міжклітинна адгезія супроводжується підвищенням рівня p27^{KIP1}, що призводить до арешту клітинного циклу та виникнення рефрактерності до лікарських препаратів. Дані літератури свідчать також про участь Е-кадгерину у пригніченні метастатичного та проліферативного потенціалу пухлин [23] і про те, що наявність Е-кадгерину асоціюється з позитивним прогнозом щодо перебігу пухлинного процесу [24].

Результати дослідження експресії рецепторів стероїдних гормонів у пухлинах хворих на РМЗ показали, що поява регіонарних метастазів супроводжується зниженням експресії PE (з 50 до 30% випадків) та незначним підвищенням експресії PP (з 30 до 40% випадків). Втрата пухлинними клітинами здатності до диференціювання супроводжується зниженням експресії обох рецепторів [8]. Набування клітинами резистентного фенотипу супроводжується зниженням експресії PE і PP. Кількість пацієнок із позитивною реакцією на PE становить 60% у Pgp⁻-групі та 28% — у Pgp⁺-групі. У 47% пацієнок GST⁻-групи відзначали експресію PE, у той час як у GST⁺-групі

лише у 33%. Експресія РР знижувалась у Pgp⁺-групі порівняно з Pgp⁻-групою на 18%, при порівнянні GST⁺- і GST⁻-груп — на 9%.

За наявності регіонарних метастазів у лімфатичних вузлах експресію PE виявляли у 20% хворих, РР — у 10%. При втраті пухлинними клітинами здатності до диференціювання (при ІНДР), експресія PE відзначена лише у 13%, а РР — у 23% хворих.

Отримані результати можна пояснити відомою взаємозалежністю експресії РР пухлинними клітинами та їх проліферативної активності [25]. Так, при дослідженні проліферативного потенціалу пухлин хворих GST⁻-групи високу проліферативну активність відзначали у 15%, GST⁺-групи — лише у 7%. Таким чином, при РМЗ визначена зворотня залежність між експресією РР пухлинними клітинами та їх проліферативною активністю, яку можна пояснити участю РР у зупинці клітинного циклу. Показано, що за наявності експресії РР у пухлинних клітинах підвищується рівень білка p21^{WAF1/CIP1}, що при пошкодженні ДНК відповідає за зупинку клітинного циклу у пізній фазі G1 [26]; одночасно в клітині знижується рівень фосфорильованих форм MAPK (mitogen-activated protein kinase) — p42 та p44 MAPKs, які являються ефекторами мітогенного сигналу.

Встановлено також, що поява експресії Pgp і GST супроводжується підвищенням експресії p53. Так, присутність p53 у резистентних і чутливих пухлинах виявлена у 67 і 28% випадків відповідно. Тільки у 10% пацієнтів GST⁻-групи пухлинні клітини експресують p53, кількість p53-позитивних пухлин у GST⁺-групі становила 80%. Використовували МкАТ до нормальної та мутантної форм p53, але дані літератури свідчать, що позитивна імуногістохімічна реакція виникає при взаємодії МкАТ саме з мутантною формою p53. Підвищення рівня експресії мутантного p53, не здатного до виконання функції арешту клітинного циклу при пошкодженнях ДНК, супроводжується накопиченням пухлинними клітинами мутованих генів. Деякі з них можуть бути корисними для життєдіяльності пухлини, що в свою чергу може призвести до виникнення більш агресивних її форм [27]. Крім того, у відповідь на дію онкогенних агентів активується протеїн ARF, який зв'язує білок MDM2, що в свою чергу призводить до стабілізації p53. Через Siah2-залежний шлях p53 викликає дерегуляцію β-катеніну, який, як відомо, входить до складу кадгерин-катенінового адгезивного комплексу, що у нормі забезпечує зв'язок клітин молочної залози між собою. Послаблення адгезії між пухлинними клітинами зумовлює підвищення інвазивного потенціалу РМЗ [28].

Експресія антиапоптичного білка Bcl-2 підвищується при появі експресії Pgp і знижується при експресії GST. Bcl-2 експресується у цитоплазмі пухлинних клітин у 28% хворих Pgp⁻-групи і 67% — Pgp⁺-групи; у GST⁺-групі експресію Bcl-2 виявляли у 20% хворих, у GST⁻-групі — у 45%. Згідно з дани-

ми літератури гіперекспресія Bcl-2 позитивно корелює з експресією PE, низьким рівнем злоякісності пухлинних клітин, меншими розмірами пухлини та розповсюдженістю злоякісного процесу [29]. Отже, визначений позитивний зв'язок експресії Bcl-2 з експресією Pgp та обернений з експресією GST свідчить про більш агресивний фенотип пухлинних клітин, у яких лікарська резистентність розвивається шляхом активації GST механізму.

ВИСНОВКИ

1. Набування пухлинними клітинами резистентного фенотипу (Pgp⁺, GST⁺) корелює із більш агресивними гістологічними типами РМЗ та наявністю метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах, наслідком чого є зниження виживаності хворих.

2. Для прогнозу перебігу пухлинного процесу у хворих на РМЗ важливе значення має механізм, за яким формується резистентний фенотип. Серед маркерів резистентності, які є ключовими для різних механізмів резистентності, експресія GST дозволяє достовірно прогнозувати несприятливий розвиток пухлинного процесу.

3. Встановлено, що серед білків-регуляторів прогностично вагомим маркером несприятливого прогнозу РМЗ є експресія у пухлинних клітинах МТ.

4. При формуванні фенотипу резистентності за Pgp- або GST-механізмами експресія маркерів адгезії, рецепторів стероїдних гормонів, p53, Bcl-2 змінюється неоднаково; за сукупністю цих маркерів останній механізм (GST опосередкований) зумовлює більш агресивний перебіг РМЗ.

ЛІТЕРАТУРА

- Linjawi A, Kontogiannea M, Halwani F, *et al.* Prognostic significance of p53, bcl-2, and Bax expression in early breast cancer. *J Am Coll Surg.* 2004; **198** (1): 83–90.
- Hlupic L, Jakic-Razumovic J, Bozikov J, *et al.* Prognostic value of different factors in breast carcinoma. *Tumori.* 2004; **90** (1): 112–9.
- Horita K, Yamaguchi A, Hirose K, *et al.* Prognostic factors affecting disease-free survival rate following surgical resection of primary breast cancer. *Eur J Histochem.* 2001; **45** (1): 73–84.
- Yang X, Uziely B, Groshen S, *et al.* MDR1 gene expression in primary and advanced breast cancer. *Lab Invest* 1999; **79** (3): 271–80.
- Huang J, Tan PH, Thiyagarajan J, Bay BH. Prognostic significance of glutathione S-transferase- π in invasive breast cancer. *Mod Pathol* 2003; **16** (6): 558–65.
- Larkin A, O'Driscoll L, Kennedy S, *et al.* Investigation of MRP-1 protein and MDR-1 P-glycoprotein expression in invasive breast cancer: A prognostic study. *Int J Cancer* 2004; **112** (2): 286–94.
- Переводчикова НИ. Противоопухолевая химиотерапия: Справочник. — М: Медицина, 1993. 223 с.
- Юрченко ОВ, Волкова ЕД, Русецкая НВ и др. Иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов стероидных гормонов и E-кадгерина как возможных маркеров прогноза у больных раком молочной железы. *Онкология* 2004; **6** (4): 252–9.
- Linn SC, Giaccone G, van Diest PJ, *et al.* Prognostic relevance of P-glycoprotein expression in breast cancer. *Ann Oncol* 1995; **6** (7): 679–85.

10. **Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D.** Prognostic Factors in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2000; **124** (7): 966–78.
11. **Hellin AC, Bentires-Alj M, Varleat M, et al.** Roles of nuclear factor- κ B, p53 and p21/WAF1 in daunomycin-induced cell cycle arrest and apoptosis. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2000; **295** (3): 870–8.
12. **Глухова ЕИ, Лукашина МИ, Богатырев ВН, Барышников АЮ.** Экспрессия белков, контролирующих апоптоз и индекс ДНК опухолевых клеток рака молочной железы. *Рос биотерапевт журн* 2003; **1** (3): 15–21.
13. **Florianczyk B, Grzybowska L.** Metallothionein in levels in cell fractions from breast cancer tissues. *Acta Oncol* 2000; **39** (2): 141–3.
14. **Madhavan M, Srinivas P, Abraham E, et al.** Cadherins as predictive markers of nodal metastasis in breast cancer. *Mod Pathol* 2001; **14** (5): 423–7.
15. **Frixen UH, Behrens J, Sachs M, et al.** E-cadherin-mediated cell-cell adhesion prevents invasiveness of human carcinoma cells. *J Cell Biol* 1991; **113** (1): 173–85.
16. **Perl AK, Wilgenbus P, Dahl U, et al.** A causal role of E-cadherin in the transition from adenoma to carcinoma. *Nature* 1998; **392** (6672): 190–3.
17. **Zhang X, Emerald BS, Mukhina S, et al.** HOXA1 is required for E-cadherin-dependent anchorage-independent survival of human mammary carcinoma cells. *J Biol Chem* 2006; **281** (10): 6471–81.
18. **Gould Rothberg BE, Bracken MB.** E-cadherin Immunohistochemical Expression as a Prognostic Factor in Infiltrating Ductal Carcinoma of the Breast: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2006; **100** (2): 139–48.
19. **Swiatonowski G, Matkowski R, Suder E, et al.** E-cadherin and fibronectin expressions have no prognostic role in stage II ductal breast cancer. *Anticancer Res* 2005; **25** (4): 2879–83.
20. **Smith GH, Chepko G.** Mammary epithelial stem cells. *Microsc Res and Techn* 2001; **52** (2): 190–203.
21. **Rahn JJ, Dabbagh L, Pasadar M.** The importance of MUC1 cellular localization in patients with breast carcinoma: an immunohistologic study of 71 patients and review of the literature. *Cancer* 2001; **91** (11): 1973–82.
22. **Shain KH, Dalton WS.** Cell Adhesion Is a Key Determinant in de Novo Multidrug Resistance (MDR): New Targets for the Prevention of Acquired MDR. *Molecular Cancer Therapeutics* 2001; **1** (11): 69–78.
23. **Madhavan M, Srinivas P, Abraham E, et al.** Cadherins as predictive markers of nodal metastasis in breast cancer. *Mod Pathol* 2001; **14** (5): 423–7.
24. **Cavallaro U, Christofori G.** Cell adhesion in tumor invasion and metastasis: loss of the gene is not enough. *Biochim Biophys Acta* 2001; **1552** (1): 39–45.
25. **Song ZC, Wang GL, Qi YX, Li Y.** Relationship between expression of multiple tumor suppressor (MTS1) and E-cadherin and metastasis of breast cancer. *Ai Zheng* 2003; **22** (5): 526–8.
26. **Lin VC, Woon CT, Aw SE, Guo C.** Distinct molecular pathways mediate progesterone-induced growth inhibition and focal adhesion. *Endocrinology* 2003; **144** (12): 5650–7.

27. **Ostrakhovitch EA, Cherian MG.** Differential regulation of signal transduction pathways in wild type and mutated p53 breast cancer epithelial cells by copper and zinc. *Arch Biochem Biophys* 2004; **432** (2): 351–61.

28. **Vousden KH.** Activation of the p53 tumor suppressor protein. *Biochimica Biophysica Acta* 2002; **16** (2): 47–59.

29. **Olopade OI, Adeyanju MO, Safa AR, et al.** Overexpression of BCL-x protein in primary breast cancer is associated with high tumor grade and nodal metastases. *Cancer J Sci Am* 1997; **3** (4): 230–7.

VALUE OF TUMOR BIOMARKERS WITH THE DIFFERENT DRUG RESISTANCE PHENOTYPE FOR CURRENT OF DISEASE AT BREAST CANCER PATIENTS

*S.I. Shpileva, O.V. Yurchenko, K.D. Volkova,
N. Yu. Lukyanova, K.O. Galakhin, G.I. Kulik,
V.F. Chekhun*

Summary. *Tumor drug resistance molecules (Pgp, GST), molecules of adhesion (E-cadherin, mucine (MUC1)), regulators of a cellular cycle (p53, Bcl2, Metallothionein), hormone receptors (ER, PR) expression have been investigated at 45 BC patients T2N0-1-2M0 stages by immunohistochemical assay. It was shown that drug resistance phenotype correlates with tumor aggressive current of disease, regional lymph node metastasis and reduced survival of BC patients. Drug resistance mechanism is important for BC current and only GST+ resistance phenotype significant for adverse BC prognosis. The change of BC patient's tumor biomolecules expression during different drug resistance phenotype forming (Pgp or GST way) is not identical and GST way characterizes more aggressive current. Metallothionein expression is significant for reduced survival prognosis at BC patients.*

Key Words: breast cancer (BC), prognosis, biomarkers, resistance, E-cadherine, current of disease, metallothionein, p53, hormone receptor

Адреса для листування:

Шпильова С.І.
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології,
онкології та радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького НАН України
sumdmow@yahoo.com