

**АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ CD117+ КЛЕТОК В СТРОМЕ ИКНТ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, СВЯЗЬ С
МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ**

В.В. Алифанов, Л.С. Ляпунова, Л.А. Таширева

Научный руководитель: профессор, д.м.н. М.В. Завьялова

Сибирский государственный медицинский университет,

Россия, г. Томск, Московский тракт, 2, 634050

E-mail: d27erosep@yandex.ru

**ANALYSIS OF CD117+ CELLS IN INVASIVE BREAST CANCER OF NOT SPECIAL TYPE,
ASSOCIATION WITH METASTASES**

V.V. Alifanov, L.S. Lyapunova, L.A. Tashireva

Scientific supervisor: Prof., MD, M.V. Zavyalova

Siberian State Medical University,

Russia, Tomsk, Moskovskiy trakt, 2, 634050

E-mail: d27erosep@yandex.ru

Abstract. *In the present study we performed analysis of CD117-positive cells microenvironment of invasive breast cancer of not special type and association with metastases. Hematogenous metastases are the main cause of death of patients with breast cancer. One of the main factors in the formation of metastases is the presence, nature and severity of inflammation. Innate lymphoid cells are involved in the homeostasis of a variety of tissues, and are also a link between innate and adaptive immunity. Expression of CD117 in the cells of the inflammatory infiltrate was assessed semi-quantitatively (0 points - absence, 1 point - 1-5 cells, 2 points - 6-20 cells, 3 points - more than 20 cells) near each variant of the parenchymatous component of the tumor (tubular, alveolar, trabecular and discrete groups of tumor cells) no further than 2 small lymphocyte diameters. Beyond any tumor structures, the number of CD117-expressing cells ($1,55 \pm 0,87$) significantly exceeded the amount in the tumor microenvironment ($p < 0,05$). The significantly higher number of CD117 + cells in the microenvironment of solid structures is found in patients with hematogenous metastases compared with patients without it ($1,33 \pm 0,57$ and $1,00 \pm 0,21$, respectively, $p < 0,05$). In addition, significantly higher number of CD117 + cells are found outside of any tumor structures in the group of patients with hematogenous metastases ($2,50 \pm 0,37$ and $1,40 \pm 0,70$, respectively, $p < 0,05$). The development of hematogenous metastases in patients with IC NST is associated with a higher number of CD117 + cells near the solid structures of the parenchymatous component, as well as outside any tumor structures.*

Введение. Гематогенные метастазы в подавляющем количестве случаев являются причиной смерти больных раком молочной железы, занимающим первое место среди злокачественных новообразований у женщин во всем мире [1]. При этом одними из основополагающих факторов формирования метастатического потенциала опухоли являются наличие, выраженность и характер иммуновоспалительных процессов, протекающих в микроокружении опухоли [2, 3]. В последнее десятилетие была идентифицирована новая группа клеток врожденного звена иммунитета – лимфоидные клетки врожденной иммунной системы (ILC – innate lymphoid cell). Эти клетки принимают участие в

гомеостазе множества тканей, а также являются связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом [4].

Семейство ILC состоит из трех различных групп: группа 1 ILC (ILC1), группа 2 ILC (ILC2) и группа 3 ILC (ILC3) включающая LT α клетки [5]. Все клетки семейства ILC характеризуются классической лимфоидной морфологией, а также отсутствием экспрессии поверхностных линейных молекул, которые свойственны лимфоидным элементам адаптивного иммунного ответа [4]. Показано, что у человека ILC3 экспрессируют CCR6 и CD117 (c-kit) [6].

Существуют работы, показывающие *in vitro* участие лимфоидных клеток врожденной иммунной системы в развитии опухоли. Так, было показано, что ILC3 способствуют пролиферации клеток меланомы, экспрессирующих CCL21, который ассоциирован с формированием иммуносупрессорного опухолевого микроокружения [7]. Однако, другое исследование демонстрирует ILC3-опосредованную регрессию клеток B16 меланомы, которые экспрессируют IL-12 [8]. Работы последних лет демонстрируют роль ROR γ t⁺ ILC3 в промоции лимфогенного метастазирования через модуляцию локального хемокинового контекста в микроокружении опухоли [9].

Цель исследования. Оценить количество CD117-экспрессирующих клеток вблизи различных паренхиматозных структур инвазивной карциномы не специфического типа молочной железы, а также связь с развитием гематогенных метастазов.

Материалы и методы. В исследование было включено 29 больных с инвазивной карциномой не специфического типа молочной железы (ИКНТ). Образцы тканей фиксировались в 10 % нейтральном формалине. Материал обрабатывался по стандартной методике и заливался в парафин. Срезы толщиной 7 мкм окрашивались антителами против CD117 (RTU, Dako, США), являющегося маркером ILC3 среди клеток лимфоидной морфологии. Экспрессию CD117 в клетках воспалительного инфильтрата оценивали полуколичественно (0 баллов – отсутствие; 1 балл – 1-5 клеток; 2 балла – 6-20 клеток; 3 балла – более 20 клеток) вблизи каждого варианта структур паренхиматозного компонента опухоли (тубулярных, альвеолярных, солидных, трабекулярных и дискретных групп опухолевых клеток) не далее чем на 2 диаметра малого лимфоцита, а также в строме новообразования в отдалении от паренхиматозных структур. Срок наблюдения за больными для установления статуса гематогенного метастазирования составил 5 лет. Для статистической обработки был использован пакет программ Statistica 10.0.

Результаты. На первом этапе исследования мы сравнили количество CD117-экспрессирующих клеток вблизи различных паренхиматозных структур ИКНТ и в отдалении от таковых. Было показано, что наименьшее количество CD117+ клеток обнаруживалось вблизи тубулярных структур и равнялось $1,00 \pm 0,23$. В ряду солидные – альвеолярные – трабекулярные структуры количество CD117-экспрессирующих клеток увеличивалось ($1,04 \pm 0,21$; $1,05 \pm 0,23$; $1,14 \pm 0,47$, соответственно). Наибольшее количество CD117+ клеток наблюдалось в ближайшем микроокружении дискретных опухолевых клеток и составляло $1,19 \pm 0,67$. Вне каких либо опухолевых структур количество CD117-экспрессирующих клеток ($1,55 \pm 0,87$) достоверно превышало количество в микроокружении опухоли ($p < 0,05$).

Далее мы сравнили количество CD117-экспрессирующих клеток вблизи различных паренхиматозных структур ИКНТ у больных с наличием и отсутствием гематогенных метастазов. Оказалось, что достоверно большее количество CD117+ клеток в микроокружении солидных структур содержится у больных с гематогенными метастазами по сравнению с больными не имеющих таковых

($1,33 \pm 0,57$ и $1,00 \pm 0,21$, соответственно; $p < 0,05$). Кроме того, достоверно большее количество изучаемых клеток обнаруживается и вне каких либо структур опухоли в группе больных имеющих гематогенные метастазы ($2,50 \pm 0,37$ и $1,40 \pm 0,70$, соответственно; $p < 0,05$).

Выводы. Распределение CD117-экспрессирующих клеток гетерогенно в микроокружении ИКНТ. Развитие гематогенных метастазов у больных ИКНТ связано с более высоким количеством CD117+ клеток вблизи солидных структур паренхиматозного компонента, а так же вне каких-либо структур опухоли.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Семиглазов В.Ф. Скрининг рака молочной железы // Практическая онкология. -2010.-Т. 11.-№2(42).-С 60-65.
2. Kitamura, T., Qian, B. Z., Pollard, J. W. (2015). Immune cell promotion of metastasis. *Nature Reviews Immunology*, no. 15, pp. 73-86.
3. Markman, J. L., Shiao, S. L. (2015). Impact of the immune system and immunotherapy in colorectal cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, no. 6, pp. 208-223.
4. Spits, H. (2013). Innate lymphoid cells – a proposal for uniform nomenclature. *Nature Reviews Immunology*, no. 13, pp. 145–149.
5. Klose, C. S. (2014). Differentiation of type 1 ILCs from a common progenitor to all helper-like innate lymphoid cell lineages. *Cell*, no. 157, pp. 340–356.
6. Satoh-Takayama, N. (2008). Microbial flora drives interleukin 22 production in intestinal NKp46+ cells that provide innate mucosal immune defense. *Immunity*, no. 29, pp. 958–970.
7. Shields, J. D., Kourtis, I. C., Tomei, A. A., Roberts, J. M., Swartz, M. A. (2010). Induction of lymphoid-like stroma and immune escape by tumors that express the chemokine CCL21. *Science*, no. 328, pp. 749–752.
8. Eisenring, M., Berg, J., Kristiansen, G., Saller, E., Becher, B. (2010). IL-12 initiates tumor rejection via lymphoid tissue-inducer cells bearing the natural cytotoxicity receptor NKp46. *Nature Immunology*, no. 11, pp. 1030–1038.
9. Irshad, S., Flores-Borja, F. (2017). ROR γ ⁺ Innate Lymphoid Cells Promote Lymph Node Metastasis of Breast Cancers. *Cancer Research*, no. 77, pp. 1083-1096.