# Lokal İleri Meme Kanserinde P-Glikoprotein Ekspresyonun İmmünohistokimyasal Yöntemle Araştırılması ve Kemoterapiye Yanıtla İlişkisi

**Dr. Nilgün Kapucuoğlu*, Dr. Gülgün Koçak*, Dr. Işın Pak***

**ÖZET**

Lokal ileri meme kanserli 48 hastanın kemoterapi öncesi ve sonrası biyopsilerinde immünohistokimyasal yöntemle ( klon: JSB-1) P-glikoprotein ( P-gp ) ekspresyonu araştırılmıştır. Kemoterapi öncesi P-gp ekspresyon oranı %33.3 iken kemoterapi sonrasında bu oran %68.7'ye yükselmiştir ($p<0.001$). Kemoterapi öncesi P-gp ekspresyonu ile tümör boyutu, lenf nod durumu, klinik evre, tümör tipi ve histolojik grade arasında ilişki bulunmamıştır. Kemoterapi sonrası P-gp ekspresyonunun yüksek grade'li tümörlerde arttığı görülmüştür ( $p<0.05$ ). De-novo P-gp ekspresyonu ve kemoterapiye yanıt arasında ilişki bulunmamıştır ( $p>0.05$) fakat parsiyel yanıt veren grupta kazanılmış P-gp ekspresyon oranında belirgin artış görülmüştür ( $p< 0.05$ ). Meme kanserinde özellikle kazanılmış P-gp ekspresyonunun tespitinin tedavi protokolünün düzenlenmesinde yardımcı olabileceği görüşündeyiz.

**Anahtar Kelimeler**: P-glikoprotein, meme kanseri, indüksiyon kemoterapi, multidrug rezistans

**SUMMARY**

**Evaluation of P-Glycoprotein expression in locally advanced breast cancer by immunohistochemistry and relation to response to chemotherapy**

P-glycoprotein ( P-gp ) expression was evaluated in 48 locally advanced breast cancer on biopsy specimens before and after induction chemotherapy by immunohistochemistry (clone: JSB-1). De-novo P-gp expression rate was 33.3% and increased up to 68.7% after induction chemotherapy ( $p< 0.001$ ). There was no correlation between de-novo P-gp expression and tumor size, lymph node status, clinical stage, tumor type, histologic grade. Acquired P-gp expression was incerased in high grade tumors ( $p < 0.05$ ). No correlation was observed between de-novo P-gp expression and response to chemotherapy ($p<0.05$ ). Acquired P-gp expression was increased in partial response group ( $p < 0.05$ ). Therefore especially detection of acquired P-gp expression can contribute to the design of chemotherapy protocols in breast carcinoma.

**Key Words:** P-glycoprotein, breast cancer, induction chemotherapy, multidrug resistance

## GİRİŞ

Günümüzde kemoterapiyi izleyen radyoterapi veya cerrahi ya da ikisinin kombinasyonu lokal ileri meme kanserinin tedavisinde kabul gören yaklaşımdır (1-3).

Tedavide kullanılan kemoteropötiklere karşı gelişen direnç kanserli hastaların tedavisindeki başarısızlık nedenlerinden biridir.

"Multidrug resistance" (MDR) hücrenin, bir ilaçla karşılaşmasından sonra yapısal ve fonksiyonel olarak bu ilaca benzemeyen daha önce karşılaşmadığı pek çok ilaca karşı çapraz direnç geliştirmesidir. Bu ilaçların ortak özelliği çeşitli doğal ürünlerden elde edilen lipofilik bileşikler olmalarıdır (4,5). MDR fenotipinin gelişmesine insan kanser hücrelerinde overekspresyonu tesbit edilen MDR 1 gen ürünü P-glikoprotein (P-gp), "multidrug resistance associated protein", "lung resistance protein" gibi proteinlerin ve glutatyon metabolizması ile ilgili enzimlerin neden oldukları düşünülmektedir (5,6).

MDR fenotipinin başlıca belirleyicisi insan 7 nolu kromozomu 21q1 bandında yer alan MDR 1 gen ürünü olan 170 kilodaltonluk plazma membranında lokalize P-gp'nin overekspresyondur. P-gp tek taraflı enerji bağımlı bir pompa olarak çalışıp, antrasiklinler vinka alkaloidleri ve diğer hidrofobik doğal bileşiklerin hücre içi birikimine engel olur (5,7).

Normal adrenal, böbrek, karaciğer ve kolon dokularında ve bu dokulardan gelişen tümörlerde MDR 1 genin yüksek oranda eksprese edildiği saptanmıştır (4,8,9). Meme kanseri ise düşük

* SB Ankara Onkoloji Hastanesi Patoloji Bölümü, Ankara

veya orta düzeyde MDR 1 RNA'sı tespit edilen tümörlerdendir (4,8). MDR fenotipi tümörlerde de-novo bulunabilir veya kemoterapi sonrası kazanılmış özellik olabilir (4).

Meme kanseri tedavisinde kullanılan ilaçlar da P-gp etki alanına giren ilaçlardır ( 10).

Bu çalışmada lokal ileri meme kanserli olgularda immünohistokimyasal yöntemle P-gp ekspresyonu araştırılmış, kemoterapiye yanıt ve bilinen klinikopatolojik prognostik parametreler ile ilişkisi incelenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

SB Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Cerrahi Klinikleri ve Patoloji Bölümü'nde 1996-1998 yılları arasında meme kanseri tanısı alan ve tedavileri yapılan 48 hastaya ait kemoterapi öncesi biyopsi ve kemoterapi sonrası mastektomi materyalleri incelenmiştir.

Olgular 1992 AJCC evreleme sistemine göre evre IIIA ve IIIB, lokal ileri meme kanseri olarak değerlendirilmiştir.

Hastalara operasyon öncesi FAC (5-fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide), FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide), CMF (Cyclophosphamide, methotraxate, 5-fluorouracil) veya CMF+FAC kombinasyonu verilmiştir. Verilen kür sayısı 2 ile 6 arasında değişmektedir. Klinik yanıt durumuna göre hastalara basit veya modifiye radikal mastektomi yapılmıştır.

Tümörün kemoterapiye yanıtı klinik olarak değerlendirilmiştir. Tümör boyutunda değişiklik yok veya artma, progresyon; %50'den az regresyon, minimal yanıt; %50'den fazla regresyon, parsiyel yanıt; tümör tamamen regrese olmuş veya mikroskopik olarak tespit edilmiyorsa komplet yanıt olarak değerlendirilmiştir.

İnvaziv duktal karsinomları Bloom&Richardson'un Nottingham modifikasyonuna göre Nikon Labophot ışık mikroskopu kullanılarak grade'lenmiştir (11).

Tümör içeren biyopsi ve kemoterapi sonrası mastektomi blokları seçilmiş, poly-L lizin ile kaplı lamlara kesit alınmıştır. Altmış santigrad derece etüvde 1 saat tutulan kesitler, deparafinizasyon ve dehidratasyon işlemlerinden geçmiştir. Zemin boyanmasını azaltmak için 10 dakika nemli ortamda protein bloğu (Power Block, Universal Blocking Reagent, Biogenex, USA) yapılmıştır. Bu solüsyon akıtıldıktan sonra kesitler anti-multidrug rezistans P-gp antikoru (monoklonal, mouse,I:50, klon: JSB-I, Biogenex, USA) ile 4 °C'de , nemli ortamda gece boyu inkübe edilmiştir. Daha sonra tris tampon (pH: 7.6 ± 0.2) çözeltisine alınan kesitler APAAP konjuge streptavidin (DAKO, USA) ile önerilen protokole göre boyanmışlardır. Substrat olarak new fuchsin (DAKO, USA) kullanılmıştır ve zıt boyama Mayer hematoksileni ile yapılmış, kesitler sentetik balzam ile kapatılmıştır.

Anti-Pgp antikoru ile immünohistokimyasal boyanma ışık mikroskobunda tümör hücrelerinde intrasitoplazmik ve membranöz olarak görülmüş, kantitatif olarak değerlendirilmiştir. Negatif olgular (hiç boyanma yok): 1, %1-10 arası pozitif hücre: 2, %11-30 arası pozitif hücre:3, %31 ve üzeri pozitif hücre: 4 olarak skorlanmıştır. Ayrıca hiç boyanma olmayan olgular negatif , diğerleri pozitif olarak da istatistiksel inceleme yapılmıştır.

Verilerin istatistiksel analizi "SPSS for Windows" paket programı kullanılarak yapılmıştır. Değerlendirmede student t testi ve khi-kare testleri kullanılmıştır. 0.05'den küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Tümü kadın olan 48 hastanın yaşlan 30 ile 72 arasında olup yaş ortalaması 49.35 ± 11.50'dir.

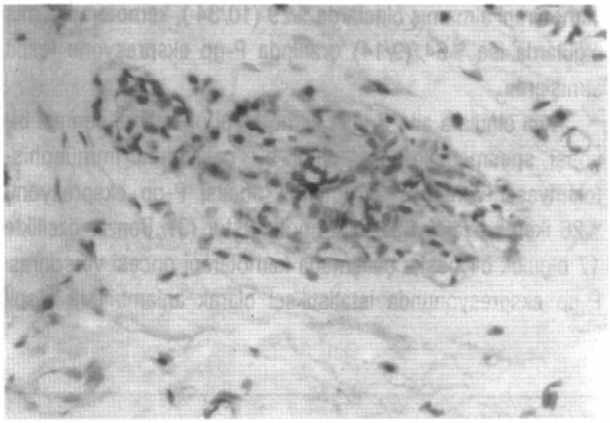
Kırk iki olgu (%87.5) invaziv duktal, 5 olgu ( %10.4 ) invaziv lobüler, 1 olgu ( %2.1 ) medüller karsinomdur. Invaziv duktal karsinomların biyopsi materyallerinin 2'si ( %4.7) grade I, 26'sı ( %62 ) grade II, 14'ü ( %33.3 ) grade III olarak değerlendirilmiştir. Kemoterapi sonrası ise 5 olgu ( %12 ) grade I, 27 olgu ( %64.3) grade II, 10 olgu ( %23.7 ) grade III olarak değerlendirilmiş, toplam 16 olguda ( %38 ) grade değişmiştir. Beş olgu grade II'den III'e yükselmiş, 8 olgu grade III'den II'ye, 2 olgu grade II' den I' e, 1 olgu ise grade III' den I' e düşmüştür.

Kemoterapi öncesi klinik tümör boyutu 2 ile 12 cm arasında değişmekte olup, ortalaması 5.54 ± 2.29'cmdir. On iki hasta ( %25 ) No, 29 hasta ( %60.4 ), $N_1$, 7 hasta ise (%614.6) $N_2$'dir. AJCC kriterlerine göre 6 olgu ( %12.5 ) evre IIIA, 42 olgu ( %87.5 ) evre IIIB' dir.

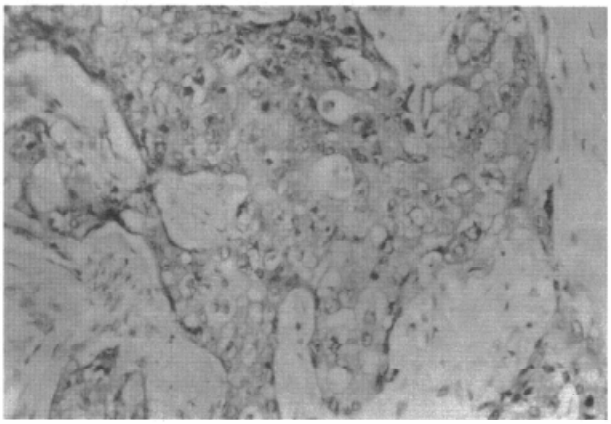
Kemoterapi sonrası mastektomi materyallerinde tümör boyutu 0 ile 13 cm arasında değişmekte olup, ortalaması 4.14 ± 3.04 cm' dir. On iki olgu ( %25 ) evre IIIB, 13 olgu ( %27.2) evre IIIA, 14 olgu ( %29.2) evre IIB, 9 olgu ( %18.8 ) ise evre IIA olarak değerlendirilmiştir.

Kemoterapi öncesi klinik tümör boyutu ile mastektomi materyallerindeki tümör boyutu karşılaştırıldığında 14 olguda ( % 22.9 ) tümör boyutunun değişmediği veya arttığı, 34 olguda ( %69.7 ) tümör boyutunun küçüldüğü saptanmıştır. Yanıt vermeyen 14 ( %29.2 ), minimal yanıt veren 13 ( %27.1 ), parsiyel yanıt veren 18 (%37.5) ve tam yanıt veren grup 3 (%6.3) olgudur.

Yirmi altı olguya (%54.2) FAC, 3 olguya ( %6.3) FEC, 16



**Resim 1 :** Normal memede terminal duktal lobuler unitte luminal P-gp boyanması (x200, APAAP)



**Resim 2 :** Grade III invaziv duktal karsinomda immünohistokmiyasal olarak yaygın, soluk P-gp ile boyanma (x100, APAAP)

olguya ( %33.3) CMF ve 3 olguya (%6.3) FAC + CMF protokolleri uygulanmıştır.

Tümöre komşu izlenebilen normal meme dokusunda P-gp ekspresyonu görülmüştür (Resim-1). Kırk sekiz olgunun 16'sında (%33.3) kemoterapi öncesi P-gp ekspresyonu tespit edilmiştir. Kemoterapi sonrasında bu sayı 33'e (%68.7) yükselmiştir .

Bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). P-gp ekspresyon yüzdeleri tablo-I'de verilmiştir.

Kemoterapi öncesi P-gp ekspresyon oranı ile tümör boyutu, nodal durum, klinik evre, tümör tipi ve histolojik grade arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir ($p< 0.05$).

Kemoterapi sonrası P-gp ekspresyonu, uygulanan kür sayısı, kemoterapi protokolü, tümör tipi ve histolojik garde arasındaki ilişki tablo-II'de gösterilmiştir. FAC protokolü ile tedavi edilenlerde CMF protokolü ile tedavi edilenlere göre kemoterapi sonrası P-gp ekspresyonu artışı istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Kemoterapi sonrası grade'e göre grade I ve II tümörlerde, kemoterapi sonrası P-gp ekspresyonu yok veya %10'un altındayken gradeIII tümörlerde daha yüksek oranda pozitiflik görülmüştür ($p<0.05$) (Resim-2 ). Kemoterapi öncesi histolojik grade ve kemoterapi sonrası P-gp ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p> 0.05$).

Kemoterapi sonrası yanıt dikkate alındığında, kemoterapiye yanıt ile kemoterapi öncesi P-gp ekspresyonu arasında ilişki bulunmamıştır ($p> 0.05$). Fakat, kemoterapi sonrası P-gp ekspresyonu gösteren grup ile parsiyel yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmiştir ($p < 0.05$). Kemoterapiye parsiyel yanıt veren grupta P-gp ekspresyonunda belirgin artış vardır (Tablo-III).

## TARTIŞMA

MDR fenotipinden sorumlu proteinlerden biri olan P-gp'nin literatürde belirtildiği gibi normal meme dokusunda eksprese edildiği çalışmamızda da gösterilmiştir (2,4,6,9,12).

Bu çalışmada 48 olgunun 16'sının (%33.3) kemoterapi öncesi biyopsi spesmeninde immünohistokimyasal yöntemle P-gp ekspresyonu saptandı. Kemoterapi sonrası spesmenlerde ise bu sayı 33'e (%68.7) yükselmiştir.

Merkel ve ark.ları (13) daha önce kemoterapi almamış, almış ve refrakter hastalardan oluşan 248 olguluk serilerinde hiç bir örnekte P-gp gen amplifikasyonu veya ekspresyonu tespit etmemişlerdir. Çeşitli tümörlerin incelendiği bir çalışmada tedavi görmemiş meme kanserlerinde MDR 1 RNA'sının olmadığı veya düşük düzeyde sentezlendiği tespit edilmiştir (8). Schneider ve ark.ları (14) tedavi görmemiş 12 hastanın 2'sinin materyalinde çok az sayıda tümör hücresinde immünohis tokimyasal yöntemle P-gp ekspresyonu tespit etmişlerdir.

Kemoterapi verilmemiş meme karsinomlu olgularda artmış MDR 1 RNA düzeyi %46, %51 oranlarında tespit edilmiştir (9,15). Benzer hasta gruplarında immünohistokimyasal yöntemle farklı antikorlar kullanılarak 29 hastanın 16 ve 12'sinde, 213 hastanın ise 113'ünde P-gp varlığı tespit edilmiştir (16,17). Tedavi görmemiş 17'si lokal ileri 20 olguluk başka bir seride C494 antikoruyla 20 olgunun 17'sinde pozitiflik saptanmıştır (12).

Kemoterapi sonrası mastektomi materyalinin incelendiği Ro ve ark.larının (2) 40. olguluk çalışmalarında %50 oranında

| P-gp | KT* öncesi | | KT sonrası | |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % |
| % 0 | 32 | 66.7 | 15 | 31.3 |
| % 1-10 | 6 | 12.5 | 14 | 29.2 |
| % 11-30 | 7 | 14.6 | 1 | 2.1 |
| % 31-100 | 3 | 6.3 | 18 | 37.5 |

*KT: Kemoterapi

**Tablo 1 :** Kemoterapi öncesi ve sonrasi immünohistokimyasal olarak P-gp ekspresyonu

P-gp ekspresyonu gösterilmiştir. Sanfilippo ve ark.ları (18) kemoterapi almamış olgularda %29 (10/34 ), kemoterapi almış olgularda ise %64 (9/14) oranında P-gp ekspresyonu tespit etmişlerdir.

Aynı olgulara ait 23 adet kemoterapi öncesi ve sonrası biyopsi spesmeninin incelendiği bir çalışmada immünohistokimyasal yöntemle kemoterapi öncesi P-gp ekspresyonu %26 iken %57'ye yükseldiği görülmüştür (3). Benzer özellikte 17 olguluk bir başka çalışmada kemoterapi öncesi ve sonrası P-gp ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit

| | P-gp ekspres | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | % 0 | | % 1-10 | | % 11-30 | | % 31-100 | | p değeri |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| kür sayısı | | | | | | | | | |
| 3 | 9 | 60 | 5 | 35.7 | 1 | 100 | 8 | 44.4 | |
| 3 | 6 | 40 | 9 | 64.3 | 0 | | 10 | 55.6 | >0.05 |
| kür tipi | | | | | | | | | |
| FAC | 7 | 46.7 | 8 | 57.1 | 0 | | 11 | 61.1 | |
| FEC | 0 | | 1 | 7.1 | 1 | 100 | 1 | 5.6 | |
| CMF | 7 | 46.7 | 4 | 28.6 | 0 | | 5 | 27.8 | |
| FAC+CMF | 1 | 6.7 | 1 | 7.1 | 0 | | 1 | 5.6 | <0.05* |
| tümör tipi | | | | | | | | | |
| İDK | 13 | 86.7 | 12 | 85.7 | 1 | 100 | 16 | 88.9 | |
| İLK | 2 | 13.3 | 2 | 14.3 | 0 | | 1 | 5.6 | |
| MK | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 5.6 | > 0.05 |
| histolojik grd | | | | | | | | | |
| I | 4 | 28.5 | 1 | 7.1 | 0 | | 0 | | |
| II | 6 | 43 | 12 | 85.8 | 0 | | 9 | 64.3 | |
| III | 4 | 28.5 | 1 | 7.1 | 0 | | 5 | 35.7 | <0.05* |

* istatistiksel olarak anlamlı

**Tablo 2 :** Kemoterapi sonrası P-gp ekspresyonu ile klinik ve histopatolojik prognostik parametreler arası ilişki

| | yanıt yok | | minimal | | parsiyel | | tam | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | p değeri |
| denovo Pgp | | | | | | | | | |
| ( - ) | 12 | 37.5 | 6 | 18.8 | 11 | 34.4 | 3 | 9.4 | |
| (+) | 3 | 18.8 | 5 | 31.3 | 8 | 50 | 0 | | >0.05 |
| sekonderPgp | | | | | | | | | |
| ( - ) | 4 | 26.7 | 4 | 26.7 | 4 | 26.7 | 3 | 20 | |
| + | 11 | 33.3 | 7 | 21.2 | 15 | 45.5 | 0 | | <0.05* |

* istatistiksel olarak anlamlı

**Tablo 3 :** Kemoterapiye tümör yanıtı ile de-novo ve kazanılmış P-gp ekspresyonu

etmemişlerdir (6). MDR fenotipi ile ilgili kemoterapi verilmiş olan 13 olgunun 10'unda immünohistokimyasal yöntemle P-gp ekspresyonunda değişiklik olmadığı belirtilmiştir (19).

Literatürde bildirilen farklı P-gp ekspresyon oranları yöntem, kullanılan antikor, değerlendirme ve seçilen grup farklılıklarına bağlı olabilir. Bu çalışmalar ve bulgularımız meme kanserinde de-novo P-gp ekspresyonu olduğunu destekler yöndedir. Kemoterapi almış olgularda da çalışmamızda olduğu gibi P-gp ekspresyonu tespit edilmiştir. Kemoterapi almamış olgularla karşılaştırıldığında bu oranın daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar vardır (14,18). Çalışmamızda olduğu gibi aynı hastaya ait kemoterapi öncesi ve sonrası spesmeni içeren 1 çalışmada (3) bulgularımıza benzer şekilde P-gp ekspresyonu artmış, diğer 3'ünde ise değişiklik olmamıştır (2,6,19) .

Klinik olarak kemoterapiye dirençli 11 olguluk bir çalışmada MDR fenotipi ile ilgili ilaç içermeyen protokolle tedavi edilen 4 olguda P-gp immünoreaktivitesi tespit edilmezken, MDR fenotipi ile ilgili ilaç içeren protokolle tedavi edilen 7 olgunun 4'ünde P-gp immünoreaktivitesi tespit edilmiştir (14).

MDR fenotipi ile ilgili ilaçlarla tedavi edilen 24 hastanın hiçbirinin kemoterapi sonrası biyopsilerinin immünohistokimyasal olarak P-gp ekspresyonu tespit edilmemiştir (20). Başka bir çalışmada in vitro doxorubicin ve vincristin rezistansı olan tüm hücrelerde P-gp ekspresyonu tespit edilmiştir. Ancak tüm P-gp negatif tümörlerin kemoterapiye duyarlı olmadıkları görülmüştür (18). MDR fenotipi ile ilgili ilaçlara tedavi edilen lokal ileri meme kanserli 25 hastada %76 oranında P-gp ekspresyonu tespit edilmiştir. Bu grupta kemoterapiye tam yanıt veren hasta yoktur, fakat P-gp negatif olguların tümünde parsiyel yanıt gözlenmiştir. Yüksek P-gp skoru tespit edilen olgularda ise kemoterapiye yanıt kötü ve hastalıksız sağkalım kısadır (21).

Çalışmamızda kullanılan protokollerdeki ilaçlar MDR fenotipi ile ilgilidir fakat FAC protokolü uygulanan hastalarda kemoterapi sonrası P-gp ekspresyonu diğerlerinden daha yüksek bulunmuştur. Bu ilaç direnci gelişiminde tek bir mekanizmanın değil birden çok mekanizmanın sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

Verrelle ve arkları (12) yüksek oranda P-gp ekspresyonu görülen olguların kemoterapiye yanıt vermedikleri ve kısa sürede nüks ettiklerini tespit etmişlerdir. Osteosarkomlarda yapılan çalışmalar P-gp ekspresyonu ve kemoterapiye yanıt arasında ilişki olmadığını göstermiştir (22,23). ALL, non-Hodgkin lenfoma ve nöroblastomlarda yüksek oranda MDR 1 RNA'sı tespit edilmiştir, fakat bu tümörler kemoterapiye duyarlıdırlar (8). Yapılan bazı çalışmalar P-gp ekspresyonunun lösemi, lenfoma, kolon karsinomu, nöroblastom ve meme karsinomunda kötü prognostik grubu belirlediğini ileri sürmektedir (6,19,21,23).

Kemoterapiye yanıt ve P-gp ekspresyonu arasındaki ilişkinin netleşmemiş oluşu farklı yöntemler, antikorlar ve kullanılan farklı eşik değerlere bağlı olabilir. Trock ve ark.ları (24) meme kanserinde P-gp ekspresyonunu inceleyen yayınlanmış 31 çalışmayı derledikleri yazılarında %41.2 oranında P-gp ekspresyonu tespit etmişlerdir. Fakat bildirilen değerler arasında önemli istatistiksel farklar vardır ($p < 0.0001$ ). Bu farklılığı kullanılan yöntem, kemoterapi öncesi veya sonrası örneklerde çalışılması, kemoterapi protokolünün MDR ile ilgili ilaç içermemesine bağlamışlardır. Buna rağmen özellikle kemoterapi sonrası P-gp ekspresyonu gözlenen olgularda kemoterapiye yanıt vermeme olasılığının arttığını bulmuşlardır (24). Çalışmamızda olduğu gibi yüksek oranda P-gp eksprese eden tümörlerde kemoterapiye yanıt vermeme (12) ve ekspresyonun tespit edilmediği hastalarda da tam yanıt literatürde (2,3) bildirilen özelliklerdir. Aynca meme kanserinde P-gp ekspresyonu kemoterapiye yanıt yanısıra daha agresif fenotipli, kötü prognostik bir grubu da belirliyor olabilir. Çalışmamızda kemoterapi sonrası P-gp ekspresyonunun yüksek grade'li tümörlerde yüksek bulunuşu bu görüşü destekler niteliktedir. Çalışma grubumuzda, parsiyel yanıt veren hastalarda yüksek P-gp ekspresyonu kemoterapi sonucu duyarlı klonların ortadan kalkıp geriye sadece yüksek P-gp ekspresyonu gösteren dirençli klonun kalmış olmasına bağlanabilir.

Çalışmamızda da diğer çalışmalarda olduğu gibi de-novo P-gp ekspresyonu ile boyut, lenf nod durumu, tümör tipi ve histolojik grade arasında ilişki bulunmamıştır (2,10,17,24).

Sonuç olarak çalışmamız ve diğer bazı çalışmalar meme kanserinde kemoterapi sonrası P-gp ekspresyonunun arttığını göstermektedir (3,14,18). P-gp ekspresyonu ve kemoterapiye yanıt arasındaki ilişki henüz net olarak ortaya konmamış olmakla birlikte, özellikle kazanılmış P-gp ekspresyonunun kemoterapiye yanıt vermeme olasılığını artırdığını destekler çalışmalar vardır (24). Rutinde kolay uygulanabilir bir yöntem olan immünohistokimya ile standart bir eşik değeri kullanarak, özellikle kemoterapi sonrası spesmende P-gp ekspresyonu tespiti tedavi protokolünü düzenlemede yardımcı olabilir. Meme kanserinde, P-gp ekspresyonunun tedaviye yanıttaki ve prognostik öneminin belirlenmesi için daha iyi tanımlanmış, geniş gruplarla,uzun süreli hasta takipleri içeren çalışmaların yapılması gerektiği görüşündeyiz.

## KAYNAKLAR


1. Swain SM. Selection of therapy for stage III breast cancer. Surg Clin North Am, 1990; 70: 1061-1080.
2. Ro J, Şahin A, Ro JY, Fritsche H, Hortobagyi G, Blick M. Immunohistochemical analysis of P-glycoprotein expression correlated with chemotherapy resistance in locally advanced breast cancer. Hum Pathol, 1990; 21:787-791.
3. Chung HC, Rha SY, Kim JH, Roh JK, Min JS, Lee KS, et al. P-glycoprotein: The intermediate end point of drug response to induction chemotherapy in locally advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat, 1997; 42: 65-72.
4. Nooter K, Herweijer H. Multidrug resistance (mdr) genes in human cancer. Br J Cancer, 1991; 63: 663-669.
5. Germann UA. P-glycoprotein - a mediator of multidrug resistance in tumour cells. Eur J Cancer, 1996; 32A: 927-944.
6. Linn SC, Pinedo HM, Van Ark-Otte J, Van Der Valk P, Hoekman K, Honkoop AH, et al. Expression of drug resistance proteins in breast cancer, in relation to chemotherapy. Int J Cancer, 1997; 71: 787-795.
7. Biedler JL. Genetic aspects of multidrug resistance. Cancer, 1992; 70: 1799-1809.
8. Goldstein LJ, Galski H, Fojo A, Willingham M, Lai SL, Gazdar A, et al. Expression of a multidrug resistance gene in human cancers. J Natl Cancer Inst, 1989; 81: 116-124.
9. Weinstein RS, Kuszak JR, Kluskens LF, Coon JS. P-glycoproteins in pathology: The multidrug resistance gene family in humans. Hum Pathol, 1990; 21:34-48.
10. Wallner J, Depisch D, Hopfiier M, Haider K, Spona J, Ludwig H, et al. MDRI gene expression and prognostic factors in primary breast carcinomas. Eur J Cancer, 1991; 27: 1352-1355.
11. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: Experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology, 1991; 19: 403-410.
12. Verrelle P, Meissonnier F, Fonck Y, Fiellel V, Dionet C, Kwaitkowski F, et al. Clinical relevance of immunohistochemical detection of multidrug resistance P-glycoprotein in breast carcinoma. J Natl Cancer Inst, 1991; 83: 111-116.
13. Merkel DE, Fuqua SAW, Tandon AK, Hill SM, Buzdar AU, Mc Guire WL. Electophoretic analysis of 248 clinical breast cancer specimens for P-glycoprotein overexpression or gene amplification. J Clin Oncol, 1989; 7: 1129-1136.
14. Schneider J, Bak M, Efferth Th, Kaufmann M, Mattern J, Volm M. P-glycoprotein expression in treated and unterated human breast cancer. Br J Cancer, 1989; 60: 815- 818.
15. Keith WN, Stallard S, Brown R. Expression of mdrl and gst-pi in human breast tumours: comparison to in vitro chemosensitivity. Br J Cancer, 1990; 61: 712-716.
16. Wishart GC, Plurnb JA, Going JJ, McNicol AM, McArdle CS, Tsuruo T, et al. P- glycoprotein expression in primary breast cancer detected by immunocytochemistry with two monoclonal antibodies. Br J Cancer, 1990; 62: 758-761.
17. Charpin C, Vielh P, Duffaud F, Devictor B, Andrac L, Lavaut MN, et al. Quantitative immunocytochemical assays of P-glycoprotein in breast carcinomas: Correlation to messenger RNA expression and to immunohistochemical prognostic indicators. J Natl Cancer Inst, 1994; 86: 1539-1545.
18. Sanfilippo O, Ronchi E, De Marco C, Di Fronzo G, Silvestrini R. Expression of P- glycoprotein in breast cancer tisue and in vitro resistance to doxorubicine and vincristine. Eur J Cancer, 1991; 27: 155-158.
19. Linn SC, Honkoop AH, Hoekman K, Van Der Valk P, Pinedo HM, Giaccone G. p53 and P-glcoprotein are often co-expressed and are associated with poor prognosis in breast cancer. Br J Cancer,1996, 74: 63-68.
20. Dixon AR, Bell J, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. P-glycoprotein expression in locally advanced breast cancer treated by neoadjuvant chemotherapy. Br J Cancer, 1992; 66: 737-741.
21. Botti G, Chiappetta G, D'Aiuto G, de Angelis E, De Matteis A, Montella M, et al. PCNA/Cyclin and P-glycoprotein as prognostic factors an locally advanced breast cancer. An immunohistochemical, retrospective study. Tumori, 1993; 79: 214-218.
22. Serra M, Scotlandi K, Manara MC, Maurici D, Benini S, Sarti M, et al. Analysis of P- glycoprotein expression in osteosarcoma. Eur J Cancer, 1995; 31A: 1998-2002.
23. Scotlandi K, Serra M, Nicoletti G, Vaccari M, Manara MC, Nini G, et al. Multidrug resistance and malignancy in human osteosarcoma. Cancer Res, 1996; 56: 2434-2439.
24. Trock BJ, Leonessa F, Clarke R. multidrug resistance in breast cancer: a meta-analysis ofMDRI/gp170 expression and its possible functional significance. J Natl Cancer Inst, 1997; 89: 917-931.