

В.М. Півнюк
 Ю.О. Тимовська
 О.В. Пономарьова
 Г.П. Олійниченко
 М.Ф. Анікусько
 О.С. Зотов
 І.М. Мотузюк
 В.Ф. Чехун

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

Київська міська онкологічна
 лікарня

Національний медичний
 університет ім. О.О. Богомольця,
 Київ, Україна

Ключові слова: рак молочної
 залози, лікарська резистентність,
 антрациклінові цитостатики,
 ліпосомальні препарати.

КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ РЕЗИСТЕНТНОСТІ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ДО АНТРАЦИКЛІНОВИХ АНТИБІОТИКІВ

Резюме. Проаналізовані дані літератури щодо проблеми резистентного до антрациклінових антибіотиків раку молочної залози (РМЗ). Подані основні механізми формування лікарської резистентності та критерії визначення первинної чи набутої резистентності в клінічній практиці. Проведений ретроспективний аналіз застосування індукційної поліхіміотерапії (ПХТ) у 247 хворих на РМЗ для визначення первинної резистентності. Хворим з місцево-поширеним РМЗ призначали 2–4 курси ПХТ за схемою CAF та визначали ефект за системою RECIST та ступенем терапевтичного патоморфозу. Наведені дані про зв'язок між первинною резистентністю та віком хворої, мітотичною активністю, рецепторним статусом та ступенем диференціювання пухлин. На основі даних літератури та власних досліджень запропоновані шляхи подолання первинної резистентності.

Рак молочної залози (РМЗ) є пухлинним процесом, що поліморфний за морфологічними ознаками, клінічним перебігом та відповіддю на протипухлинне лікування. У кожному із цих аспектів коло знань розширюється завдяки зусиллям вчених-онкологів клінічного та експериментального напрямку шляхом накопичення великих масивів інформації. Найбільш актуальним стає питання корелятивних зв'язків між різними параметрами, що вивчаються, та загальною метою — оптимізацією безпосередніх та віддалених результатів лікування хворих на РМЗ. Слід підкреслити, що прогностичними факторами є розмір первинної пухлини, наявність та кількість уражених регіонарних лімфовузлів, вік хворої, рецепторний статус пухлини та ступінь диференціювання пухлини, гіперекспресія Her-2/neu (Рекомендації X міжнародного консенсусу з терапії при раку молочної залози, Сант-Галлен, Швейцарія, лютий 2007 р.) [1]. Інтенсивно вивчаються молекулярно-біологічні властивості пухлини як фактори прогнозу та основа для індивідуалізації лікування.

Майже всі дослідження демонструють, що РМЗ є пухлиною, чутливою до хіміотерапії (ХТ) загалом та антрациклінових антибіотиків зокрема. Антрациклінові антибіотики разом з таксанами є одними з найбільш ефективних груп препаратів при цій нозології [2, 3]. Саме використання доксорубіцину в клінічній практиці дозволило покращити результати комплексного лікування хворих на РМЗ, подовжити безрецидивний період та збільшити як безрецидивну так і загальну виживаність. Найчастіше у хворих на РМЗ використовують антрацикліновмісні схеми поліхіміотерапії (ПХТ): антрацикліни

у комбінації з циклофосфамідом, флуороурацилом, доцетакселом, паклітакселом. Ці комбінації препаратів за даними різних авторів, забезпечують 50–75% позитивних результатів, але лише в 10% випадків має місце повна регресія пухлинних вогнищ.

При оцінці ступеня відповіді на лікування в клініці ретроспективно можна говорити про чутливість до антрациклінових антибіотиків на основі таких даних [4]: регресія пухлинних вогнищ на фоні терапії з антрациклінами; тривалість безрецидивного періоду після закінчення терапії з антрациклінами (до початку наступної лінії ХТ з приводу прогресування хвороби).

Коли результати лікування є незадовільними, починається пошук причин невдалої терапії чи невірної тактики лікування. Останнім часом усе частіше привертає увагу поняття лікарської резистентності (ЛР), яку вважають однією з основних перешкод до оптимального результату лікування. За даними різних авторів від 47 до 53% РМЗ мають ЛР до антрациклінових антибіотиків. Вважають, що ЛР може бути первинною, яка проявляється при використанні 1-ї лінії ХТ, та набутою при подальшому ХТ-лікуванні. За статистичними даними американського протиракового товариства у 50% уперше зареєстрованих хворих виявлено природну резистентність, у 49% резистентність виникає в процесі лікування [5].

Первинна резистентність до антрациклінових антибіотиків визначається наступними критеріями: відсутність позитивної динаміки при використанні 1-ї лінії ХТ з антрациклінами; прогресуван-

ня процесу на фоні ХТ з антрациклінами; безрецидивний період після терапії з антрациклінами < 6–12 міс [6].

За даними багатьох досліджень уперше діагностований метастатичний РМЗ чутливий до ХТ у 40–60% випадків. Після певної кількості позитивних відповідей на лікування ситуація змінюється: 5-річна виживаність при дисемінації РМЗ менша ніж 20%. Хворі помирають через рецидив хвороби, резистентний до ПХТ [7].

Набута резистентність до антрациклінових антибіотиків: прогресування процесу при повторній терапії з антрациклінами, може бути як перехресною, так і неперехресною. Перехресну резистентність відзначають до препаратів групи антрациклінових антибіотиків (наприклад фармарубіцину), препаратів платини (цисплатину, карбоплатину), актиноміцину, вінкаалкалоїдів (вінкристину, вінбластину), етопозиду. Також має місце неповна перехресна резистентність між доксорубіцином та мітоксантроном та різними агентами антрациклінової групи при збільшенні дози. Резистентність може бути виявлена при підвищенні дози препарату: наприклад, якщо підвищення дози доксорубіцину не долає резистентності до цього препарату. Використання монотерапії з мітоміцином, флуороурацилом, вінорелбіном, таксанами продемонструвало різну активність з середньою тривалістю безрецидивного періоду 6–7,5 міс у випадку резистентного до антрациклінів РМЗ. Комбінації цих препаратів дозволяють збільшити медіану безрецидивного періоду до 9,0–11,5 міс. Треба відзначити, що тільки у 20% випадків при резистентності до антрациклінів можна спостерігати позитивну відповідь з боку пухлини при терапії іншими препаратами. Найкращі результати при резистентності до доксорубіцину отримують при використанні комбінації таксанів з флуороурацилом та таксанів з цисплатином [5, 56].

Часто не можна остаточно встановити чи має місце резистентність виключно до антрациклінів, чи до інших складових комбінації препаратів, чи до всіх компонентів схеми одночасно.

При короткому безрецидивному періоді іноді постає питання, чи була перша лінія ХТ ад'ювантною або паліативною. У певної частини пацієнток на момент початку лікування вже є субклінічні метастази і ад'ювантна ХТ є фактично паліативною, тому короткий безрецидивний період у таких випадках закономірний.

На сьогодні відсутні методики визначення доклінічних метастазів, які у значної частини хворих є в наявності навіть під час первинного визначення ступеня розповсюдженості пухлинного процесу. Такі ураження можуть бути у кістках, кістковому мозку, центральній нервовій системі, які рідко обстежують на доопераційному етапі. Навіть для локалізацій потенційного метастазування РМЗ (легені, лімфатичні вузли середостіння та коренів

легені, печінка), які обстежують обов'язково, згідно з міжнародним стандартом, бар'єром для визначення метастазів є технічні характеристики діагностичного обладнання; вогнища метастатичного ураження, менші за поріг чутливості апаратури, лишаються поза зоною уваги лікаря. Методики опосередкованого визначення активності пухлинного процесу як загальноприйняті, так і експериментальні (імунологічні маркери тощо) мають власний поріг чутливості, рівень специфічності та у значній кількості випадків потенційно можуть бути хибно негативними. Тому питання про резистентність РМЗ до ХТ-лікування за рахунок приведених вище факторів не може бути коректно вивченим на популяції недостатньо обстежених хворих із раннім (у межах 3–12 міс після завершення радикального лікування) метастазуванням.

В останній період часу з'явилося багато робіт, які стосуються вивчення механізмів ЛР [8–11]. У клінічній практиці можна відзначити резистентність до терапії антрациклінами при індукційній (неoad'ювантній) терапії місцево-поширеного РМЗ та паліативній терапії метастатичного РМЗ. Лише ретроспективно можна говорити про резистентність до антрациклінів при короткому безрецидивному періоді після ад'ювантної терапії антрациклінівмісними схемами.

Індукційна ПХТ є невід'ємною частиною у лікуванні місцево-поширеного РМЗ (locally advanced breast cancer (LABC)) [12–20], яку призначають для: переведення нерезектабельного пухлинного процесу в резектабельний; зменшення об'єму оперативного втручання; визначення чутливості пухлини до хіміопрепаратів для їх адекватного застосування у післяопераційний період [1].

Перешкодою до досягнення цієї мети стає ЛР. Для визначення первинної резистентності пухлин до індукційної ХТ з антрациклінами проводили клінічне дослідження в 2003–2005 рр. у Київській міській онкологічній лікарні. Дослідження починали з 2–4 курсів індукційної ХТ за схемою CAF у хворих на місцево-поширений РМЗ ІІБ (T3N0M0, T2N1M0) стадії з наступною оцінкою чутливості пухлини до хіміопрепаратів. Визначення чутливості проводили на основі інструментальних методів обстеження (мамографія, УЗД), проведених у динаміці, та гістологічним методом (визначення ступеня терапевтичного пошкодження пухлини за Г.О. Лавніковою (1978) після хірургічного втручання).

Був проведений аналіз безпосереднього ефекту 2–4 курсів індукційної ПХТ у 247 хворої на РМЗ. Вік хворих коливався від 25 до 70 років, середній вік становив 55,6 року. Клінічний ефект реєстрували за допомогою маммографії у динаміці за міжнародною системою RECIST (Response evaluation criteria in solid tumor). Підраховували відсоток зменшення найбільшого діаметру РМЗ у динаміці. Цей відсоток характеризував ефект лікування як: повна регресія

пухлини — зникнення пухлинного вогнища; часткова регресія — зменшення найбільшого діаметра пухлини на 30% і більше; стабілізація — відсутність суттєвих змін; прогресування — збільшення на 20% найбільшого діаметру пухлини. Крім того, оцінювали стан аксілярних лімфовузлів, які приймали за немаркерні вогнища. Як повну регресію відзначали зникнення всіх вогнищ, як стабілізацію — наявність після лікування хоча б одного з попередніх вогнищ, як прогресування — появу нових вогнищ.

За системою RECIST клінічний ефект був оцінений у 247 хворих. Стабілізація процесу була виявлена у 112 хворих (45,5%), повна регресія — у 11 (4,5%), часткова регресія — у 116 (47,0%), прогресування хвороби — у 8 (3,0%). Після проведення хірургічного етапу лікування був визначений ступінь лікувального патоморфозу: у 110 хворих (44,5%) було встановлено 0–I ступінь лікувального патоморфозу (незначний поліморфізм клітин або повна відсутність змін структури клітин); у 102 хворих (41,3%) спостерігали II–III ступінь лікувального патоморфозу (вогнища змінених пухлинних клітин на фоні фіброзу та гіалінозу); у 35 хворих (14,2%) було встановлено IV ступінь лікувального патоморфозу (на фоні некрозів, фіброзу, гіалінозу поодинокі пухлинні клітини) та у 15 хворих (6,0%) спостерігали суцільний фіброз при повній регресії пухлини — V ступінь лікувального патоморфозу. Треба відзначити, що результати гістологічного методу кількісної оцінки терапевтичного пошкодження пухлинної тканини на нашому матеріалі в 30% не співпадали з клінічною оцінкою ефективності терапії.

Проведене дослідження в цілому показало високий відсоток первинних хіміорезистентних пухлин у хворих на РМЗ ІІБ стадії. За клінічними даними, отриманими після проведення індукційної ПХТ за системою RECIST, цей показник досягає 52,3%. За результатами кількісної оцінки терапевтичного пошкодження пухлинної тканини за Г.О. Лавніковою частота хіміорезистентних пухлин з 0–I ступенем лікувального патоморфозу склала 44,5%. Таким чином, наші дані підтверджують дані літератури про великий відсоток хворих на первинно-резистентний РМЗ. Аналіз наших даних може свідчити, що визначення ступеня лікувального патоморфозу може бути лише одним з критеріїв оцінки ефективності проведеного лікування та подальшого планування лікувальної тактики.

Доведено, що вже на момент встановлення діагнозу злоякісна пухлина містить велику кількість клітин з вираженою біологічною гетерогенністю. Ці клітини відрізняються властивостями цитоплазматичних мембран, антигенністю, імуногенністю, швидкістю росту, мітотичною активністю, каріотипом, чутливістю до різноманітних цитостатиків та здатністю до метастазування [21]. Доволі обґрунтованою є точка зору, що після декількох курсів ХТ чутливі клони гинуть і прогресують резистентні. У пухлині розміром 1 см³

є 1 млрд клітин. Навіть, якщо припустити, що після цитостатичної терапії загинуло 99,9% всієї клітинної популяції, то цього не достатньо для повного позбавлення від пухлинного процесу. Залишається 1 млн клітин (0,1%), які будуть ділитися та стануть основою для гетерогенної популяції, стійкої до медикamentозного впливу [22, 23].

Антрациклінова резистентність пухлин змодельована в експерименті, головною умовою її формування є залежність від концентрації препарату. Саме тривалим введенням низьких концентрацій хіміопрепаратів провокують формування резистентності клітин. Варто зауважити, що не всі механізми формування ЛР до антрациклінів, вивчені в експерименті, знайшли своє підтвердження в клінічній практиці. Наприклад, виведення антрациклінів з цитоплазми асоціюють лише з транспортними білками, такими як Р-gp (MDR-1) та MRP (multidrug resistance associated protein), які є найбільш вивченими в експерименті при злоякісних пухлинах молочної залози. Системи білків-переносників належать до механізмів активного транспорту через мембрану, але не слід нехтувати роллю пасивного транспорту препаратів через мембрану, який є недостатньо вивченим [24, 25].

Для РМЗ існує декілька доведених механізмів формування ЛР: альтерація системи глутатіону, зокрема глутатіон-S-трансферази (GST), яка виконує функцію детоксикації цитостатиків [25]; збільшення рівня тимідилат синтетази; зміни топоізомераз; мутації p53 [26]; гіперекспресія MRP [8–10]. Найбільш вивчений механізм формування MDR (multidrug resistant) пов'язаний з Р-gp [11, 23].

Трансмембранний білок Р-gp (17кD), продукт гена *MDR-1* зв'язується з широким спектром субстанцій, які він виводить з цитоплазми: антрациклінові антибіотики, подофілотоксини, вінкаалкалоїди, таксани [11, 23, 28, 39]. При дослідженні клітин РМЗ, гіперекспресію *MDR-1* було встановлено в широкому діапазоні (від 0 до 90% клітин). Це пояснюють різними методиками проведення імуногістохімічного (ІГХ) дослідження з використанням різних антитіл, а також тим, що зворотна транскриптаза може змінювати цю реакцію [15]. Також при дослідженні клітин РМЗ в 24–34% виявили гіперекспресію білка MRP, який асоціюється з високим ризиком розвитку рецидиву [27, 28]. Але кореляції між наявністю MRP та гіперекспресією *MDR-1* чи Р-gp не виявлено.

Ще один із механізмів резистентності пов'язують з ампліфікацією топоізомерази II, ферменту, який конкурує з антрациклінами та подофілотоксинами при порушенні ними реплікації ДНК [29, 30]. Водному з досліджень продемонстровано, що рівень топоізомерази II при злоякісних пухлинах молочної залози корелює з відповіддю чи навпаки відсутністю ефекту до терапії з антрациклінами [31].

Збільшення концентрації групи ферментів системи глутатіону в цитоплазмі клітин (зокрема глутатіон-S-трансферази, GST), які викону-

ють функцію детоксикації, є основою іншого механізму резистентності. Цитотоксичний ефект антрациклінів пов'язаний з дією вільних радикалів, що впливають на ДНК та порушують її реплікацію в S-фазі клітинного циклу. Підвищення у цитоплазмі концентрації ферментів системи глутатіону інактивує вільні радикали і таким чином перешкоджає гальмуванню реплікації ДНК. В експерименті певні клітинні лінії РМЗ мають підвищену концентрацію цих ферментів у цитоплазмі та демонструють резистентність до антрациклінів. Але на сьогодні ми не знайшли даних, які показали б кореляцію між експресією глутатіону та резистентністю до антрациклінів у хворих на РМЗ [32, 33]. Є припущення, що гіперекспресія GST є фактором прогнозу агресивного перебігу РМЗ. Підсумовуючи вищенаведені дані, можна стверджувати, що у хворих з резистентним до антрациклінів РМЗ в основі резистентності лежить більше ніж один з вищеперахованих механізмів [34].

Як зазначено вище, одним із найбільш важливих можливих механізмів формування ЛР є експресія трансмембранного білка Р-гр [35–38]. Визначають Р-гр у клітинах за допомогою ІГХ-методу, який є найбільш чутливим у цьому випадку (достовірно можна визначити навіть низьку експресію Р-гр). Використовують С219 — мишине антитіло, яке специфічно зв'язується з Р-гр [39, 40].

Часто у випадках нелікованих пухлин експресію Р-гр не досліджують, тому що для рутинного визначення цього білка перед плануванням індукційної ПХТ немає вагомих підстав. Є лише повідомлення, в яких вказують на визначення Р-гр на клітинних лініях нелікованого РМЗ та спроба пов'язати його експресію з низькою відповіддю на лікування [41–43]. В одному з досліджень [44] приймало участь 50 пацієнток з місцево-поширеним РМЗ. У 26 (52%) мала місце гіперекспресія Р-гр перед початком лікування. 30 пацієнток (60%) мали достатню відповідь на індукційну ПХТ, з них 21 (70%) мала негативний Р-гр. Лише 9 пацієнток з позитивним Р-гр відповіли на індукційну ПХТ, 6 з них мали низький рівень експресії Р-гр (1+). Після проведення індукційної ПХТ з антрациклінами Р-гр був виявлений у 73,5%. Вважають, що саме курси ПХТ індукували гіперекспресію Р-гр у клітинах. Цим можна частково пояснити механізм підвищеного виведення хіміопрепаратів з клітини, феномен набутої хіміорезистентності і необхідність заміни схем ПХТ при плануванні ад'ювантної терапії.

Є кілька публікацій про кореляцію між експресією Р-гр та менструальним статусом. У жінок у пременопаузі виявлено вищий рівень експресії Р-гр, ніж у жінок у постменопаузі, але через невеликі вибірки ці дані не можна оцінювати як статистично значимі. У цих дослідженнях також намагалися виявити кореляцію між експресією Р-гр та рецепторами естрогенів (РЕ) на клітинних мембранах, але такої статистично значимої кореляції також

не отримано [33, 44]. За даними досліджень є група пацієнток з РЕ(–)-пухлинами, які мали добру відповідь на індукційну ПХТ, та мали гіперекспресію Р-гр [45, 46]. На основі вищенаведених даних можна стверджувати, що індукційна ПХТ може викликати набуту резистентність до хіміопрепаратів шляхом збільшення експресії Р-гр, що потрібно враховувати при плануванні ад'ювантної ПХТ у таких хворих.

Після того як феномен ЛР був встановлений та частково обґрунтований, виникли різні спроби її подолання. Деякі з цих підходів використовують у клініці для зменшення антрациклінової резистентності при лікуванні РМЗ: використання модифікаторів разом з 1-ю лінією терапії з антрацикліновмісною схемою (наприклад гіпертермія); застосування модуляторів резистентності при використанні антрацикліновмісних схем; інтенсифікація дозового режиму. Щодо модуляторів резистентності, то їх дія направлена на блокування функції Р-гр. Такими препаратами є верапаміл, аміодарон, гуїнідин, циклоспорин, блокатори кальцієвих каналів. Проте отримані результати суперечливі та не демонструють статистично значимих відмінностей у виживаності та тривалості безрецидивного періоду [47–55].

Резистентність або чутливість пухлини до цитостатичних препаратів значною мірою залежить від їх проліферативної активності. Висока проліферативна активність властива пухлинам високого ступеню злоякісності з низьким ступенем диференціювання та високим метастатичним потенціалом. Якщо звернутися до класичних канонів протипухлинної ХТ, надзвичайно важливою виявляється здатність хіміопрепаратів впливати на клітину в певних фазах клітинного циклу. Загальновідомо, що чим більше клітин знаходиться у клітинному циклі, тим вищою є чутливість до протипухлинних препаратів різних хімічних груп та, як наслідок, більшою є ступінь лікувального патоморфозу. Проте слід зазначити, що високий ступінь останнього не завжди корелює з віддаленими результатами лікування РМЗ. Навпаки, первинна резистентність до протипухлинних препаратів властива пухлинам низького ступеню злоякісності з малою проліферативною активністю, які можуть мати обмежену клінічну відповідь на лікування, низький ступінь лікувального патоморфозу, але у випадках локального процесу мають сприятливий прогноз.

На основі вищенаведених даних можна говорити про існування двох видів ЛР РМЗ — первинної, яка має місце у нелікованих пухлинних клітинах, та набутої у пухлинних клітинах пацієнток, які вже отримували ХТ-лікування. Перший вид часто корелює з постменопаузальним статусом хворих, високими рівнями рецепторів естрогенів і прогестерону, низькою мітотичною активністю пухлинних клітин. У цих випадках можна очікувати кращого ефекту від лікування без ХТ при застосуванні інших методів (наприклад гормонотерапії) та вважати ці пухлини прогностично сприятливими. Щодо

набутої вторинної резистентності, яка виникає під час (або після) лікування цитостатиками та стає причиною прогресування пухлинного процесу під час проведення ПХТ чи після короткого безрецидивного періоду, то тут доцільно застосовувати всі методи для її подолання: модулятори резистентності, інтенсифікувати режими та дози терапії. Як можливий варіант — включати до схем лікування ліпосомальні форми препаратів. Ліпосоми як носії фармакологічно активних речовин забезпечують максимальний ефект лікування, перешкоджаючи розчепленню активної речовини в кровоносному руслі, та забезпечують доставку в клітину-мішень. Повільне вивільнення препарату з мікрокапсули дозволяє збільшити дозове навантаження і досягти пролонгованого ефекту.

Окремо можна виділити випадки первинної резистентності до цитостатиків у хворих молодого віку, в пухлинах яких відсутня експресія рецепторів статевих гормонів, натомість мають місце гіперекспресія Her-2/neu, низький ступінь диференціювання. У таких випадках має місце мала кількість позитивних відповідей на індукційну ПХТ або на 1–2-гу лінію паліативної терапії метастатичного раку та короткі безрецидивні періоди в перебігу хвороби. Таким хворим треба інтенсифікувати режими введення хіміопрепаратів, використовувати найбільш ефективні препарати в максимальних дозах в ад'ювантному лікуванні, одразу призначити цілеспрямовану терапію молекулярної дії.

Виходячи з даних фахової літератури та власного досвіду застосування ліпосомальної форми доксорубіцину [57, 58], можливо вважати, що використання антрациклінових антибіотиків у ліпосомальній формі може бути найбільш реальним шляхом подолання лікарської резистентності у хворих на РМЗ. Тривала циркуляція ліпосомального препарату в кровоносному руслі, збільшення накопичення в міжклітинній речовині пухлини, підвищена концентрація в цитоплазмі пухлинної клітини є основою для здійснення цитостатичного впливу на максимальну кількість пухлинних клітин незалежно від їх мітотичної активності.

ЛІТЕРАТУРА

1. **Cufer T.** Which tools can I use in daily clinical practice to improve tailoring of treatment for breast cancer? The 2007 St Gallen guidelines and/or Adjuvant! Ann Oncol 2008; **19** (Suppl 7): vii41–5.
2. **Carmo-Pereira J, Costa FO, Henrigues E, et al.** A comparison of two doses of adriamycin in the primary chemotherapy of disseminated breast carcinoma. Br J Cancer 1987; **56**: 471–3.
3. **Bronchud MH, Howell A, Crowther D, et al.** The use of granulocyte colony stimulating factor to increase the intensity of treatment with advanced breast and ovarian cancer. Br J Cancer 1989; **60**: 121–5.
4. **Kroger M, Achterath W, Hegewisch-Becker S, et al.** Current options in treatment of anthracycline-resistant breast cancer. Cancer Treatm Rev 1999; **25**: 279–91.
5. **Henderson IC.** Chemotherapy for metastatic disease in: Breast disease. Lippincott: Philadelphia, 1991: 601–65.
6. **Coukell AI, Folds D.** Epirubicin. Drugs 1997; **3**: 453–83.
7. **Boring CC, Squires TS, Tong T, et al.** Cancer statistics. CA Cancer J Clin 1994; **44**: 7–26;
8. **Fisher GA, Sikic BJ.** Drug resistant in clinical oncology and hematology. Hematol Oncol Clin North Am 1995; **2**: 9.
9. **Lehnert M.** Clinical multidrug resistance in cancer: a multifactorial problem. Eur J Cancer 1996; **32A**: 912–20.
10. **Roninson IB (ed).** Molecular and Cellular Biology of Multidrug Resistance in tumor cells. New York: Plenum Press, 1990.
11. **German UA.** P-glycoprotein: a mediator a multidrug resistance in tumor cells. Eur J Cancer 1996; **32A**: 927–44.
12. **Deo SV, Bhutani M, Shukla NK, et al.** Randomized trail comparing neo-adjuvant versus adjuvant chemotherapy in operable locally advanced breast cancer (T4bN0-2M0). J Surg Oncol 2003; **84**: 192–7.
13. **Charfare H, Limongelli S, Purushotham AD.** Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. Br J Surg 2005; **92**: 14–23.
14. **Heys SP, Chaturvedi S.** Primary chemotherapy in breast cancer. The beginning of the end or end of the beginning for the surgical oncologist? Wold J Surg Oncol 2003; **1**: 14.
15. **Chintamani, Singal V, Singh JP, et al.** Is drug-including toxicity a good predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in patient with breast cancer? A prospective clinical study. BMC, Cancer 2004; **4**: 48.
16. **Smith IE, Detre S, Burton SA, et al.** Reduste apoptosis and proliferation and increased Bcl-2 in residual breast cancer following preoperative chemotherapy: Breast Cancer Res Treat 1998; **48**: 108–16.
17. **Charfare H, Limingelli S, Purushotham AD.** Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. Br J Surg 2005; **92**: 14–23.
18. **Buzdar AU, Singletary SE, Booser DJ, et al.** Combined modality treatment for stage III and inflammatory carcinoma of the breast. MD Anderson Cancer Centre experience. Surg Oncol Clin North Am 1995; **4**: 715–34.
19. **Dixon AR, Bell J, Hopfner M, et al.** P-glycoprotein expression is locally advanced breast cancer treated by neoadjuvant chemotherapy. Br J Cancer 1992; **66**: 537–41.
20. **Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, et al.** Pathological response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of breast, a determined of out come. J Am Coll Surg 1995; **180**: 297–306.
21. **Уманский ВЮ.** Эффекторные клетки естественной противоопухолевой резистентности при метастазировании злокачественных опухолей. [Дис ... докт мед наук]. Киев, 1990.
22. **Heppner C.** Tumor heterogeneity. Cancer Rec 1984; **44** (6): 2259–65.
23. **Чехун ВФ, Шишова ЮВ.** Современные взгляды на формирование лекарственной устойчивости опухолей. Онкология 2000; **2** (1–2): 11–5.
24. **Stewart DJ, Raphorst GP, Yau J, et al.** Active and passive resistance, dose-response relationships; high-dose chemotherapy and resistance modulator; a hypothesis. Invest New Drugs 1996; **14**: 115–30.
25. **Huang J, Jan PH, Thiyagarajan J, et al.** Prognostic significance of glutathione-s-transferase-pi in invasive breast cancer. Mod Pathol 2003; **16** (6): 558–65.
26. **Лукьянова НЮ, Кулик ГИ, Чехун ВФ.** Роль генов p53 и bcl-2 в апоптозе и лекарственной резистентности опухоли. Вопр онкол 2000; **46** (2): 121–9.
27. **Yung X, Uziely B, Grochen S, et al.** MDR-1 gene expression in primary and advanced breast cancer. Lab Invest 1999; **79** (3): 271–80.
28. **Hedevich-Becker S, Staib F, Loining T, et al.** No evidence for the expression of a functional multidrug resistans gene product in primary human breast cancer. Ann Oncol 1998; **9**: 85–93.
29. **Nooter K, Brutel de la Riviege G, Look MP, et al.** The prognostic significance of expression protein (MP) in primary breast cancer. Br J Cancer 1997; **76**: 483–4.

30. **Filipits M, Suchomel RW, Dekan G, et al.** MRP and MDR-1 gene expression in primary breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 1996; **2**: 1231–7.
31. **Loflin PT, Zwelling LA.** Topoisomerase II and the part of apoptosis. *Contemp Oncol* 1994; **11**: 46–51.
32. **Keith WN, Douglas F, Wishart GC, et al.** Co-amplification of erb132, topoisomerase II, alfa retionc acid receptor alfa gene in breast cancer and allelic loss at topoisomerase I on chromosome 20. *Eur J Cancer* 1993; **29A**: 1469–75.
33. **Kim R, Hirabayashi N, Nishiyama M, et al.** Expression of MDR-1, GST-pi and topoisomerase II as an indicator of clinical response to adriamycin. *Anticancer Res* 1991; **11**: 429–31.
34. **Molina R, Osterich S, Zhou JL, et al.** Glutathione transferase GST-pi in breast tumours evaluated by three techniques. *Dis Markers* 1993; **11**: 71–82.
35. **Huang J, Tan PH, Thiyagarajan J, et al.** Prognostic significance of glutation S-transferase pi in invasive breast cancer. *Mod Pahtol* 2003; **16** (6): 558–65.
36. **Gianni L.** Antracycline resistance. The problem and its current definition. *Sem oncol* 1997; **24** (10): 10–1.
37. **Kerr JF, Winterford CM, Hormon BV.** Apoptosis: its significance in cancer and cancer therapy. *Cancer* 1994; **73**: 2013–26.
38. **Hortobay GN, Ames FC, Buzdar AU, et al.** Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery and radiotherapy. *Cancer* 1988; **62**: 2507–16.
39. **McCready Dr, Hortobay GN, Kau SW, et al.** The prognostic significance of lymph node metastases after preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Arch Surg* 1989; **124**: 21–5.
40. **Roninson IB (ed).** Molecular and Cellular biology of multidrug resistance in tumor cell. New York: Plenum press, 1990.
41. **Gottesman MM, Pastan I.** Biochemistry of multidrug resistance mediated by multidrug transporter. *Ann Rev Biochem* 1993; **62**: 385–427.
42. **Schneider J, Bak M, Efferth T, et al.** P-glycoprotein expression in treated and untreated human breast cancer. *Br J Cancer* 1989; **59**: 815–8.
43. **Koh EH, Chung HC, Lee KB, et al.** The value of immunocytochemical detection of p-glycoprotein in breast cancer before and after induction chemotherapy. *Yonsei Med J* 1992; **33**: 137–42.
44. **Chung HC, Rha SY, Kim JH, et al.** P-glycoprotein: the immediate end point of drug resistance to induction chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997; **42**: 65–72.
45. **Ro J, Shin A, Ro JY, et al.** Immunocytochemical analysis of p-glycoprotein expression correlated with chemotherapy resistance in locally advanced breast cancer. *Hum Pathol* 1990; **21**: 787–91.
46. **Verrele P, Meissonner F, Fonck Y, et al.** Clinical revelance in immunocytochemical detection of multidrug resistance p-glycoprotein in breast carcinoma. *J Nat Cancer Inst* 1991; **83**: 111–6.
47. **Chintamani Jai, Parakash Singh, Mahesh K Mittal, et al.** Role of p-glycoprotein expression in predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer — a prospective clinical study. *World J Surg Oncol* 2005; **3**: 61–9.
48. **Seymour L, Bezwoda WR, Dansey RD.** P-glycoprotein immunostaining correlates with ER and with high Ki67 expression but fails to predict anthracycline resistance in patient advanced carcinoma of breast. *Breast Cancer Res Treat* 1995; **36**: 61–9.
49. **Waiiner J, Depisch D, Hopfner M, et al.** MDRI gene expression and prognostic factors in primary breast carcinomas. *Eur J Cancer* 1991; **27**: 1352–5.
50. **van Kalken CK, Van dHoeven JJM, Giaccone G, et al.** Vepiridil in combination with anthracyclines to reverse anthracycline resistance in cancer patient. *Eur J Cancer* 1991; **26** (6): 739–44.
51. **Lehnert M, Mross K, Schueller J, et al.** Phase II trial of Dexverapamil in patient with non-responsive metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 1998; **77**: 1155–63.
52. **Wishart GC, Bisset D, Paul J, et al.** Quinidine as a resistance modulator of epirubicin in advanced breast cancer. Mature results of a placebo-controlled randomized trials. *J Clin Oncol* 1994; **12**: 1771–7.
53. **Mross K, Bohn C, Edler L, et al.** Randomized phase II study of single agent epirubicin +/- verapamil in patient with advanced metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 1993; **4**: 45–50.
54. **Bates S, Meadous B, Goldspiel BR, et al.** A pilot study of amiodaron with infusional doxorubicin or vinblastine in refractory breast cancer. *Cancer Chemother Phaeacol* 1995; **35**: 457–63.
55. **Ries F, Dicato M.** Treatment of advanced and refractory breast cancer with doxorubicin, vincristine and continous infusion of verapamil. A phase I–II clinical trial. *Med Oncol Tumor Pharmacothr* 1991; **8**: 39–40.
56. **Bernard A, Antoniene EC, Gosity M, et al.** Docetaxel and cisplatin combination in antracyclin-pretreated advanced breast cancer. Preliminary result of a phase II study. *Breast Cancer Res Treat* 1997; **46**: 229.
57. **Півнюк ВМ, Тимовська ЮО, Пономарьова ОВ та ін.** Використання ліпосомальних форм хіміопрепаратів у хворих на резистентний до доксорубіцину рак молочної залози. *Онкологія* 2007; **9** (2): 120–4.
58. **Кулик ГИ, Пономарева ОВ, Король ВИ и др.** Токсичность и противоопухолевая активность липосомальной лекарственной формы доксорубицина. *Онкология* 2004; **3**: 207–10.

CLINICAL ASPECTS OF BREAST CANCER RESISTANCE TO ANTHRACYCLINE ANTIBIOTICS

V.M. Pivnyuk, Y.O. Tymovska, O.V. Ponomaryova, G.P. Oliyichenko, M.F. Anikusko, O.S. Zotov, I.M. Motuzyuk, V.F. Chekhun

Summary: Literature is reviewed dealing with resistance of breast cancer (BC) to anthracycline antibiotics. Main mechanisms involved in the formation of medicinal resistance are presented as well as criteria to differentiate primary resistance from resistance acquired in clinical practice. Outcomes of induction polychemotherapy (PCT) in 247 breast cancer patients are analyzed retrospectively in the context of identification of primary resistance. Patients with locally disseminated BC were exposed to 2 to 4 courses of PCT (CAF scheme). The outcomes were evaluated based on RECIST system and degree of therapeutic pathomorphosis. Correlations are shown between the primary resistance and the patient's age, mitotic activity, receptor status, and degree of tumor differentiation. Based on literature and own findings, approaches to overcome the primary resistance are suggested.

Key Words: breast cancer, medicinal resistance, anthracycline cytostatics, liposomal drugs.

Адреса для листування:

Тимовська Ю.О.
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології,
онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
НАН України