

*В.Є. Жильчук
А.Л. Воронцова
О. Ключівська
Р.С. Стойка
Ю.Й. Кудрявець*

*Рівненський обласний
онкологічний диспансер, Рівне,
Україна*

*Інститут експериментальної
патології, онкології
і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
НАН України, Київ, Україна*

*Інститут біології клітини
НАН України, Львів, Україна*

Ключові слова: рак
молочної залози, біотерапія,
неoad'ювантна терапія,
ад'ювантна терапія,
інтерферон, альфа-2b, ремісія,
прогресія, трансформуючий
фактор росту бета, сироватка
крові, прогноз.

У сучасній онкологічній клініці поруч із класичними методами лікування – хірургічними втручаннями, хімотерапією (ХТ) та променевою терапією (ПТ) – досить широко застосовують такі додаткові методи, як гормонотерапія, імунотерапія, цитокіноterapia, антиангіогенна терапія тощо. Серед таких методів важливе місце посідає, зокрема, інтерферонотерапія (ІФН-терапія), яка є елементом цитокіноterapiї або біотерапії [1, 2, 3], хоча деякі автори відносять її до імунотерапії [4]. Не можна стверджувати, що погляд на ІФН-терапію як на імунотерапію є помилковим (адже інтерферон (ІФН) є визнаним модулятором імунної відповіді), але така точка зору є вкрай обмеженою: відомо, що ІФН є поліпотентним цитокіном, який чинить антипроліферативну дію на пухлинні клітини та викликає прямий їх цитоліз, підсилює їх диференціювання, обмежує рухомість клітин і пригнічує ангіогенез у пухлинній тканині [1, 3, 5]; широко відома здатність ІФН блокувати експресію онкогенів і сприяти розвитку апоптичної загибелі пухлинних клітин, індукованої різними факторами [6, 7]. Не викликає сумніву, що такі поліпотентні ефекти ІФН виводять його далеко за межі суто імуномодуючого цитокіну і дають підставу розглядати ІФН-терапію під більш широким кутом зору. Слід зазначити, що дія ІФН не завжди реалізується шляхом прямого впливу цитокіну на нормальні або пухлинні клітини.

Результати сучасних спостережень свідчать про те, що ІФН часто діє сумісно з іншими регулюю-

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ТРАНСФОРМУЮЧОГО ФАКТОРА РОСТУ БЕТА У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ В УМОВАХ ІНТЕРФЕРОНОТЕРАПІЇ

Резюме. На клінічному матеріалі (89 хворих) обґрунтована доцільність включення інтерферону альфа-2b (ІФН) у комплексні схеми лікування хворих на рак молочної залози. Доведено, що довгострокова ІФН-терапія у неoad'ювантному і ад'ювантному режимі за розробленими схемами супроводжується зменшенням випадків прогресії захворювання протягом 36 міс на 34,4–27,2% залежно від ступеня метастатичного ураження регіонарних лімфовузлів (N0–N1-2). На підставі 6-місячного (від початку лікування) моніторингу рівня трансформуючого фактора росту бета (ТФРβ) у сироватці крові хворих на РМЗ зроблено висновок про прогностичне значення даного показника: низький рівень ТФРβ у сироватці крові пацієнтів асоціюється з неминучою прогресією захворювання протягом 1–3 років після початку лікування, а високий рівень зазначеного цитокіну, навпаки, зі стійкою ремісією.

чими факторами, експресію яких відзначають як на системному, так і на клітинно-молекулярному рівні; більше того, багато з таких регулюючих факторів індукуються саме ІФН і опосередковують вплив цього універсального регулятора і модулятора багатьох біологічних процесів [2, 8].

Наведений вище погляд на ІФН став підґрунтям для дослідження антиметастатичної дії ІФН в онкологічних клініках, особливо зважаючи на те, що антиметастатичні ефекти ІФН були чітко продемонстровані в експериментальних дослідженнях попередніх років [2, 9, 10]. В цих експериментах в умовах хірургічного видалення первинної пухлини була, зокрема, доведена висока антиметастатична ефективність сполучення неoad'ювантного і ад'ювантного режимів застосування ІФН-терапії [9].

Мета даної роботи – дослідження антиметастатичної ефективності ІФН альфа-2b при його включенні у комплексні схеми лікування хворих на рак молочної залози (РМЗ). Крім того, наведена вище точка зору про ІФН як про поліпотентний цитокін, що може взаємодіяти з багатьма регуляторними чинниками, зумовила інтерес до визначення можливого впливу ІФН-терапії на рівень у крові такого важливого цитокіну, як трансформуючий фактор росту бета (ТФРβ).

ТФРβ відноситься до великої суперродини структурно споріднених клітинних регуляторних білків, названих за першим членом цієї родини – ТФРβ1, який охарактеризував на початку 80-х років і запатентував Дж. Тодаро (United States

Patent 4708948) як фактор, що інгібує ріст пухлин [11–13]. На сьогодні серед різних видів живих істот, включаючи безхребетних, описано багато білків як членів суперродини ТФРβ. Це продукти щонайменше 23 генів, об'єднаних у 4 основних підродини. ТФРβ відіграють фундаментальну роль у регуляції головних біологічних процесів, таких як ріст, ембріональний розвиток, тканевий гомеостаз і регуляція імунної системи [14]. ТФРβ здатен пригнічувати проліферацію багатьох типів клітин, особливо тих, які мають епітеліальне походження, однак роль ТФРβ у рості та прогресії неоплазій дуже суперечлива і вивчена ще недостатньо, хоча визнаною є перспектива використання рівня ТФРβ в крові як маркера прогнозування онкологічних захворювань. [15–17].

ТФРβ взаємодіють з родиною консервативних поверхневих клітинних серин/треонін-специфічних протеїнкіназних рецепторів, які генерують внутрішньоклітинні сигнали, використовуючи для цього родину сигнальних білків, так звані Smad. Протеїнкіназний рецептор фосфорилує ці білки Smad, активуючи їх. У відповідь на взаємодію ТФРβ1 з клітинним рецептором активуються Smad-2 і Smad-3. Після цього вони зв'язуються з загальним Smad-4 і транслокуються у клітинне ядро, де виконують регуляторну роль у транскрипції специфічних генів-мішеней, які забезпечують такі важливі біологічні функції, як проліферація, диференціювання, апоптоз, клітинна міграція та продукція екстраклітинного матрикса та ін. Особливу роль відіграє ТФРβ, його рецептори та сигнальні шляхи у розвитку нормальної молочної залози та в її злоякісному переродженні [18–21].

На сьогодні відомо, що клітинна система ІФН тісно пов'язана з сигнальними шляхами ТФРβ. Активація молекул Smad-3 бере участь у регуляції активності деяких ІФН-регуляторних молекул, зокрема ІФН-регуляторного фактора IRF-7, який забезпечує транскрипційний контроль генів ІФН I типу [24]. Нещодавно встановлено, що ІФН I типу і ТФРβ в організмі утворюють своєрідні регуляторні аутокринно/паракринні петлі, що виконують роль ключових медіаторів сигнальних каскадів, які контролюють багато клітинних функцій [25]. Встановлено, що саме взаємодія цих цитокінів бере участь у контролі сигнальних шляхів реакції клітин через так звані toll-like-рецептори (TLR), молекули клітинної поверхні, що забезпечують реакцію клітин на екзогенні подразники: білки, ліпополісахариди, нуклеотиди та ін. Зокрема, ІФН/ТФРβ-взаємодія негативно регулює індукцію тромбоцитарного фактора росту PDGF-В через TLR і тим самим контролює проліферацію клітин. Цей фактор росту (PDGF-В) бере участь у багатьох патологічних процесах в організмі – від гломерулонефриту до метастазування злоякісних пухлин. Результати молекулярно-біологічних досліджень останнього часу показали, що взаємодія

ІФН/ТФРβ супроводжується підвищенням антипроліферативної дії цитокінів по відношенню до пухлинних клітин навіть у випадку їх резистентності до ІФН [26]. Методом ДНК-мікроарей автори показали, що проліферативний контроль взаємодії ІФН/ТФРβ забезпечується експресією у пухлинних клітинах 28 генів, серед яких є загальновідомі інгібітори клітинної проліферації, зокрема insulin-like growth factor-binding protein 3 (IGFBP3), calcium-binding protein S100A2 та ін. Ще одною важливою стороною протипухлинної взаємодії ІФН/ТФРβ є можлива спільна участь сигнальних систем цих цитокінів у пригніченні експресії гена теломерази, експресія якого регулюється комплексом білків Smad3/c-мус [30]. ІФН пригнічує експресію онкобілка гена c-мус і тим самим у комплексі зі Smad3 вимикає транскрипцію гена теломерази, зупиняючи проліферацію пухлинних клітин.

Вищезазначене свідчить, що одночасна наявність в організмі ІФН і ТФРβ забезпечує більш чіткий контроль проліферації клітин, індукований різними специфічними і неспецифічними чинниками. Результати експериментальних та клінічних досліджень останнього часу демонструють, що взаємодія ІФН I типу і ТФРβ має антиангіогенну, антиканцерогенну і протипухлинну дію [27–29]. Наведене зумовило проведення моніторингу рівня ТФРβ у сироватці крові (СК) хворих на РМЗ, яким у комплексні схеми лікування включили ІФН-терапію.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведені за участю 89 хворих на РМЗ I–II стадії (T1-2N0M0), яким проводили комплексне лікування за схемою: передопераційний курс ПТ (СВД 30 Гр) на уражену молочну залозу, проведення радикального хірургічного лікування через 24–48 год після опромінення. В ад'ювантному режимі усі пацієнти отримали курси поліхіміотерапії (ПХТ) за схемою АС та СМФ.

Пацієнтів розділили на дві групи – контрольну (1-шу) і основну (2-гу), кожна з яких розподілили на три підгрупи залежно від ступеня поширення пухлинного процесу на регіонарні лімфатичні вузли (ЛВ): відсутність метастатичного ураження ЛВ відзначали як N0; ураження 1–3 ЛВ – N1; ураження 4–9 ЛВ – N2. Хворих обох груп зіставляли за стадією захворювання, за гістологічною структурою пухлини і об'ємом проведення лікування. У пацієнтів підгруп основної групи зазначені схеми традиційного лікування доповнювали курсами терапії ІФН альфа-2b; лікарський засіб вводили перитуморально у неад'ювантному режимі у дозі 6 x 10⁶ МО протягом 5 діб; у післяопераційний період ІФН вводили у дренаж для зрошування післяопераційної рани у дозі 12–15 x 10⁶ МО, сумарну дозу доводи-

Вплив ІФН на перебіг пухлинного процесу у хворих на РМЗ залежно від стадії TNM

| Показник | T1-3N0M0 | | T1-3N1M0 | | T1-3N2M0 | |
|---|----------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|
| | ІФН | Конт-роль | ІФН | Конт-роль | ІФН | Конт-роль |
| Кількість пацієнтів | 8 | 11 | 12 | 14 | 22 | 22 |
| Ремісія у % до загальної кількості пацієнтів | 100,0 | 63,6 | 83,3 | 50,0 | 63,6 | 36,4 |
| Прогресія у % до загальної кількості пацієнтів | 0 | 4 | 2 | 7 | 8 | 14 |
| Прогресія у % до загальної кількості пацієнтів в тому числі з летальним результатом | 0,0 | 0 | 0 | 3 | 4 | 7 |
| Прогресія у % до загальної кількості пацієнтів | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 21,4 | 18,2 | 31,8 |

ли до 30×10^6 МО шляхом внутрішньом'язового введення препарату. Наступні курси ІФН-терапії проводили під час курсів ПХТ шляхом внутрішньом'язових ін'єкцій по 3×10^6 МО, щоденно протягом 10 діб. Сумарна доза ІФН за період лікування становила $180\text{--}240 \times 10^6$ МО.

Критерієм оцінки ефективності лікування вважали наявність (чи відсутність) прогресії захворювання протягом 36 міс. Забір крові у хворих проводили до початку лікування, на 6-ту добу (після проведення ПТ), на 20-ту (післяопераційний період), на 60-, 120- і 180-ту добу від початку лікування.

Визначення рівня ТФР β -подібної активності СК хворих на РМЗ проводили за методом інгібіції колонієутворення в агарі [31], використовуючи як тест-систему клітини лінії А-549 аденокарциноми легені людини, для яких ТФР β є специфічним інгібітором проліферації. Клітини лінії А-549 висівали на 6-лункові планшети (5×10^3 /лунку) у агаровому (0,33%) середовищі RPMI1640 з 5% фетальною сироваткою теляти (Sigma, USA), додаючи досліджувані СК хворих до середовища культивування у кінцевому розведенні $1/_{10}$. Кількість колоній, пофарбованих нитросинім метилтеразолієм, визначали через 3 тиж культивування у зволоженій атмосфері з 5% CO $_2$ при 37 °С. В контрольних культурах використовували лише 15% фетальної сироватки теляти. Виявлену різницю у активності СК хворих виражали у нг — еквівалентах активності ТФР β 1. Для отримання калібрувальної кривої у 4 незалежних експериментах в аналогічних умовах культивування клітин лінії А-549 визначали активність комерційних препаратів ТФР β 1 (R & D Systems, Inc., США) у розведеннях від 100 до 0,01 нг/мл. Статистичний аналіз результатів проводили за критерієм Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані досліджень показали, що у всіх хворих основної групи, які не мали метастатичного ураження ЛВ (N0) і одержували в лікувальних схемах ІФН, протягом досліджуваного періоду (36 міс) відзначали повну ремісію, а у контрольній групі зареєстрували прогресування захворювання у 36,4% випадків (таблиця, рис. 1).

У пацієнтів, у яких виявляли метастатичне ураження 1–3 ЛВ (N1), прогресія захворювання протягом 36 міс виникла в обох групах, але у хворих, які одержували ІФН-терапію, її відзначили у 16,7% випадків порівняно з 50% без такої.

Аналогічну закономірність відзначали і у 3-й підгрупі хворих, де місцева розповсюдженість процесу відповідала N2, тобто кількість уражених метастазами ЛВ становила 4–9; прогресію захворювання в підгрупі, де проводили ІФН-терапію, встановлювали у 36,4% хворих, а у групі без зазначеної терапії — 63,6% (таблиця, рис. 1).

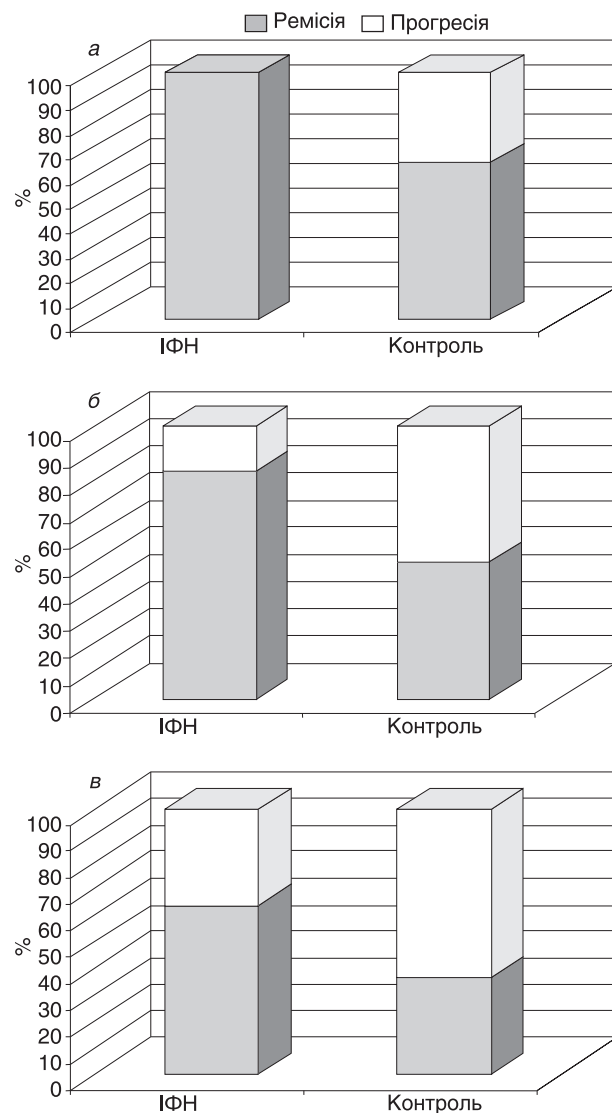


Рис. 1. Вплив ІФН-терапії у використаних схемах на перебіг пухлинного процесу у хворих на РМЗ (а — T1-3N0M0, б — T1-3N1M0, в — T1-3N2M0)

Таким чином, введення в комплексні схеми лікування хворих на РМЗ ІФН дало можливість попередити (у хворих з N0) або загальмувати (у пацієнтів з N1-2) процес метастазування та рецидивів захворювання, що реєстрували через 6–36 міс від початку лікування.

Одночасно при лікуванні проводили моніторинг рівня ТФР β в СК хворих на РМЗ. Результа-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ти зазначених дослідження свідчать, що вихідний рівень ТФРβ чітко та достовірно ($p < 0,01$) залежав від ступеня ураження ЛВ хворих – вищий рівень ТФРβ у СК асоціювався з меншою кількістю ЛВ, залучених у метастатичний процес (рис. 2).

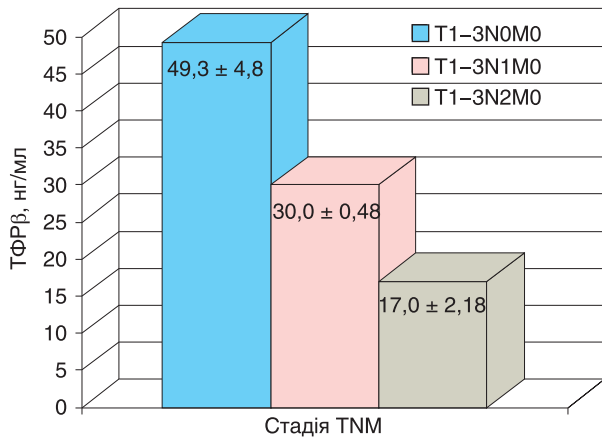


Рис. 2. Рівень активності ТФРβ у СК хворих на РМЗ залежно від рівня метастатичного ураження ЛВ

Рівень ТФРβ в СК пацієнта з РМЗ достовірно не залежав від використання ІФН-терапії, від ступеня метастатичного ураження ЛВ (N0-2). У той же час виявлено, що рівень ТФРβ у СК хворих на РМЗ протягом перших 6 міс значно вищий у пацієток, у яких потім відзначали довгострокову ремісію і, навпаки, достовірно знижений у тих хворих, у яких через певний час діагностували прогресію захворювання. Слід при цьому підкреслити, що рівень активності ТФРβ в СК змінювався вже після проведення ПТ (на 6-ту добу): він підвищувався у групі хворих з відзначеною потім стійкою ремісією і значно знижувався у пацієнтів з діагностованою у подальшому прогресією захворювання: стійке та стабільне зниження рівня ТФРβ у СК асоціювалося з прогресією захворювання, що клінічно проявлялась у різні терміни протягом 36 міс від початку лікування. Оскільки зниження рівня ТФРβ у СК хворих на 9–12 міс передувало клінічному прояву прогресії захворювання, одержані дані свідчать про високе прогностичне значення цього показника у хворих на РМЗ.

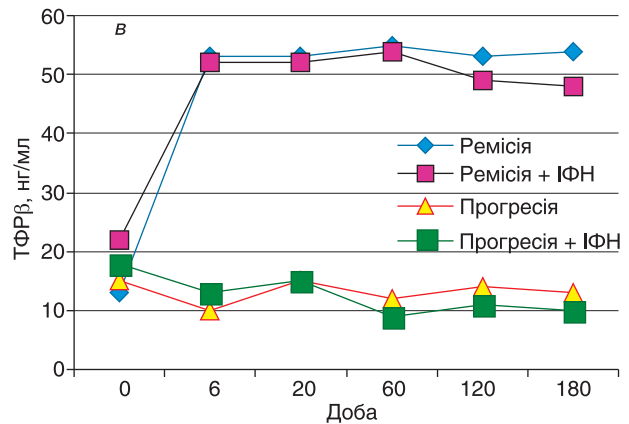
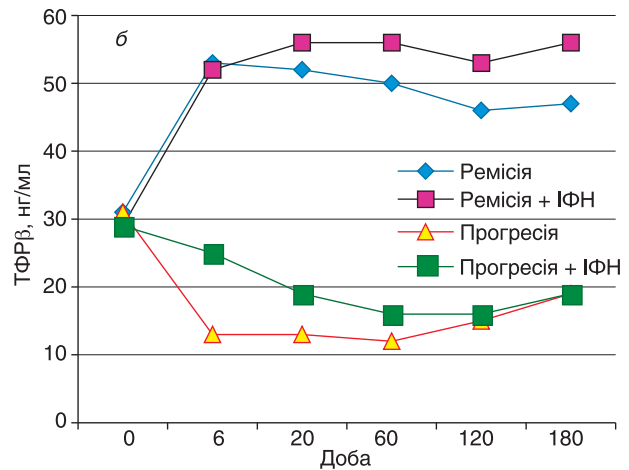
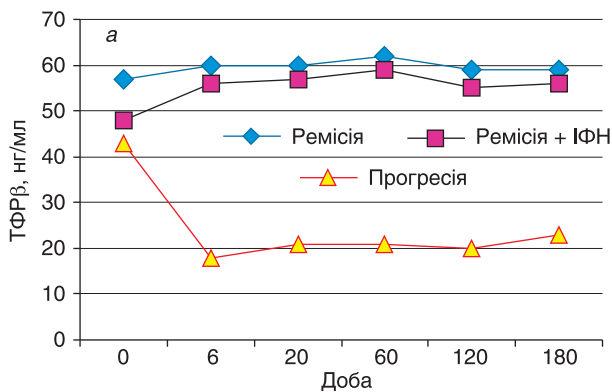


Рис. 3. Динаміка змін рівня ТФРβ у СК хворих на РМЗ залежно від стадії TNM (а – T1-2N0M0, б – T1-2N1M0, в – T1-2N2M0) і характеру перебігу захворювання

ВИСНОВКИ

1. Включення ІФН альфа-2b в комплексні схеми лікування хворих на РМЗ зумовлює зменшення випадків прогресії захворювання протягом 36 міс на 36,4–27,2% і залежить від ступеня метастатичного ураження ЛВ (N0-2).

2. Підвищення рівня ТФРβ у СК хворих на РМЗ асоційоване з пригніченням метастазування та позитивним прогнозом захворювання. Стійке і стабільне зниження рівня ТФРβ у СК пацієнтів з РМЗ випереджає на 9–12 міс клінічний прояв прогресії захворювання, що дає підставу говорити про сироватковий ТФРβ як про прогностичний маркер при РМЗ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Биологические методы лечения онкологических заболеваний/Под ред д-ра мед наук, проф ЛА Певницкого/М: Медицина, 2002: 362–483.
2. Воронцова АЛ, Кудрявец ЮИ, Жильчук ВЕ. Интерфероны и их применение в клинической онкологии. Здоровье женщины 2003; 4 (16): 8–13.
3. Ferrantini M, Capone J, Belardelli F. Interferon-α and cancer: Mechanisms of action and new perspectives of clinical use. Biochemie 2007; 89: 884–93.
4. Belardelli F, Ferrantini M, Proietti E, Kirkwood J. Interferon-alpha in tumor immunity and immunotherapy. Cytokine & Growth Factor. Reviews 2002; 13: 119–134.

5. McCarty MF, Bielenberg D, Donwho C, *et al.* Evidence for the causal role of endogenous interferon-alpha/beta in the regulation of angiogenesis, tumorigenicity and metastasis of cutaneous neoplasms. *Clin Exp Metastasis* 2002; **19** (7): 609–15.

6. Кудрявцев ЮИ. Интерферон- α посилює розвиток апоптозу, індукованого різними чинниками в пухлинних клітинах *in vitro*. Експерим онкол 2001; **23** (4): 267–73.

7. Воронцова АЛ, Кудрявцев ЮИ. Интерферон как важный элемент оптимизации лечения онкологических больных. *Онкология* 2000; **2** (1–2): 16–20.

8. Gresser J, Belardelli F. Endogenous type I interferons as a defense against tumors. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2002; **13**: 111–8.

9. Воронцова АЛ, Кудрявцев ЮИ, Фадеев ВА, Балицкий КП. Антиметастатическое действие ИФН при хирургическом удалении экспериментальных опухолей. *Эксперим онкол* 1983; **5** (5): 45–9.

10. Балицкий КП, Воронцова АЛ, Лисняк ИА и др. Метастазирование опухолей. Патогенетические аспекты. К: Наукова думка 1991. 198 с.

11. Фильченков АА, Стока РС, Быкорез АИ. Трансформирующие факторы роста. К: Наукова думка 1994. 290 с.

12. Assoian R, Komoriya A, Meyers C, *et al.* Transforming growth factor-beta in human platelets. Identification of a major storage site, purification and characterization. *J Biol Chem* 1983; **258** (11): 7155–60.

13. Dart LL, Smith DM, Meyers CA, *et al.* Transforming growth factors from a human tumor cell: characterization of transforming growth factor beta and identification of high molecular weight transforming growth factor alpha. *Biochemistry* 1985; **24** (21): 5925–31.

14. Herpin A, Leong C, Favrel P. Transforming growth factor beta-related proteins: an ancestral and widespread superfamily of proteins in metazoans. *Dev Comp Immunol* 2004; **28** (5): 461–85.

15. DiPaola RS, Weiss RE, Cummings KB, *et al.* Effect of 13-cis-retinoic acid and alpha-interferon on transforming growth factor beta1 in patients with rising prostate-specific antigen. *Clin Cancer Res* 1997; **3** (11): 1999–2004.

16. Mourskaia AA, Northey JJ, Siegel PM. Targeting aberrant TGF-beta signaling in pre-clinical models of cancer. *Anticancer Agents Med Chem* 2007; **7** (5): 504–14.

17. Koumoundourou D, Kassimatis T, Zolota V, *et al.* Prognostic significance of TGFbeta-1 and pSmad2/3 in breast cancer patients with T1-2, N0 tumours. *Anticancer Res* 2007; **27** (4C): 2613–20.

18. Pierce DF, Gorska AE, Chytil A, *et al.* Mammary tumor suppression by transforming growth factor β 1 transgene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; **92**: 4254–58.

21. Gobbi H, Dupont WD, Simpson JF, *et al.* Transforming growth factor- β and breast cancer risk in women with mammary epithelial hyperplasia. *J Natl Cancer Inst* 1999; **91**: 2096–101.

22. Gobbi H, Arteaga CL, Jensen RA, *et al.* Loss of expression of transforming growth factor β type II receptor correlates with high tumour grade in human breast *in-situ* and invasive carcinomas. *Histopathology (Oxf)* 2000; **36**: 168–77.

23. Lucke CD, Philpott A, Metcalfe JC, *et al.* Inhibiting mutations in the transforming growth factor β type 2 receptor in recurrent human breast cancer. *Cancer Res* 2001; **61**: 482–5.

24. Qing J, Cheong L, Choy L, *et al.* Transforming growth factor β /Smad3 signaling regulates IRF-7 function and transcriptional activation of the beta interferon promoter. *Molec Cell Biology* 2004; **24** (3): 1411–25.

25. Chow EK, O'Connell RM, Schilling S, *et al.* TLR agonists regulate PDGF-B production and cell proliferation through TGF- β /Type I IFN crosstalk. *EMBO J* 2005; **24**: 4071–81.

26. Foser S, Redwanz I, Ebeling M, *et al.* Interferon-alpha and transforming growth factor-beta co-induce growth

inhibition of human tumor cells. *Cell Mol Life Sci* 2006; **63** (19–20): 2387–96.

27. Carillo MC, Alvarez Mde L, Quiroga AD. Interferon alfa-2b triggers transforming growth factor-beta-induced apoptosis on preneoplastic liver. *Ann Hepatol* 2006; **5** (4): 244–50.

28. DiPaola RS, Weiss RE, Cummings KB, *et al.* Effect of 13-cis-retinoic acid and alpha-interferon on transforming growth factor beta1 in patients with rising prostate-specific antigen. *Clin Cancer Res* 1997; **3** (11): 1999–2004;

29. Ломницька МИ, Володько НА, Сушельницький СИ, Билинський БТ. Влияние ИФН- α 2b, ТФР- β 1 и некоторых химиотерапевтических препаратов на пролиферацию эндотелиальных клеток. *Эксперим онкология* 2003; **25** (4): 252–5.

30. Li H, Xu D, Li J, *et al.* Transforming growth factor beta suppresses human telomerase reverse transcriptase (hTERT) by Smad3 interactions with c-Myc and the hTERT gene. *J Biol Chem* 2006; **281** (35): 25588–600.

31. Gotzmann J, Huber H, Thallinger C, *et al.* Hepatocytes convert to a fibroblastoid phenotype through the cooperation of TGF- β 1 and Ha-Ras: steps towards invasiveness. *J Cell Sci* 2002; **115**: 1189–1202.

PROGNOSTIC RELEVANCE OF SERUM TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA LEVELS IN BREAST CANCER PATIENTS UNDER INTERFERON THERAPY

V.Y. Zhilchuk, A.L. Vorontsova, O. Kliuchivska, R.S. Stojka, Y.Y. Kudryavets

Summary. *Clinical findings (89 patients) provide evidence showing the relevance of including interferon alpha-2b (IFN) in combined treatment schemes for breast cancer patients. It is established that a long-term IFN therapy in neoadjuvant and adjuvant regimes applied along the proposed schemes helps decrease the occurrence of disease progression over 36 months by 34.4–27.2%, depending on the degree of metastatic involvement of regional lymph nodes (N0–N1-2). On the basis of 6-month (since the beginning of treatment) monitoring of the serum levels of transforming growth factor beta (TGF β) in breast cancer patients, it is concluded that this indicator is relevant. Low serum level of TGF β are associated with inevitable progression of the disease during 1 to 3 years after the beginning of treatment. And vice versa, high levels of this cytokine are associated with a sustainable remission.*

Key Words: breast cancer, biotherapy, neoadjuvant therapy, adjuvant therapy, interferon alpha-2b, remission, progression, transforming growth factor beta, blood serum, prognosis.

Адреса для листування:

Воронцова А.Л.
03022, Київ, вул. Васильківська, 45,
Інститут експериментальної патології,
онкології і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького НАН України
відділ експериментальних клітинних систем
E-mail: kudrya@onconet.kiev.ua