

Ю.О. Тимовська
Л.З. Поліщук
О.Є. Новак
В.Ф. Чехун

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

Київська міська онкологічна лікарня, Київ, Україна

Ключові слова: місцево-поширений рак молочної залози, неoad'ювантна поліхіміотерапія, чутливість, кінетика, молекулярна характеристика, лікувальний патоморфоз.

Місцево-поширений рак молочної залози (МПРМЗ) належить до групи новоутворень з різноманітними клінічними та біологічними характеристиками. За системою TNM він належить до ІВ—ІІВ стадії ($T_2N_1M_0$, $T_3N_0M_0$, $T_3N_1M_0$, $T_4N_0M_0$, $T_4N_1M_0$). Частка вперше виявлених хворих на МПРМЗ в Україні становить 22–28%, в Росії — 25–30%, в США вона не перевищує 7–8% [1–4].

Враховуючи різноманітність клінічних проявів МПРМЗ, а також той факт, що МПРМЗ асоціюється з підвищеним ризиком розвитку локо-регіонарних рецидивів та метастазів [5, 6], актуальним і досить складним питанням залишається лікування хворих із цією формою РМЗ, особливо з погляду остаточно невизначених механізмів його патогенезу та сучасних тенденцій онкології до проведення органозберігаючих операцій (ОЗО) [7, 8] і покращання віддалених результатів лікування.

Згідно з рекомендаціями міжнародної групи експертів з первинної системної терапії РМЗ, неoad'ювантна поліхіміотерапія (НПХТ) є методом вибору лікування хворих на МПРМЗ і стандартним компонентом комплексного лікування хворих [9–11]. При НПХТ застосовують антрациклінічні схеми (FAC, AC, MVAC, CMFAV, CAP) чи комбінації хіміопрепаратів, що не містять антрацикліні (схеми CMFVP, CMF, TMF) або останніми роками — таксани.

За даними клінічних досліджень, у 60% хворих на МПРМЗ після 2–3 курсів НПХТ розмір первинної пухлини зменшується майже на 50%, що є свід-

МОЖЛИВІ ПРИЧИНИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ БЕЗПОСЕРЕДНЬОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ПОЛІХІМОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА МІСЦЕВО-ПОШИРЕНИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Резюме. Представлені результати аналізу літератури відносно причин варіабельності безпосередніх результатів неoad'ювантної поліхіміотерапії (НПХТ) у хворих на місцево-поширений рак молочної залози (МПРМЗ). Констатовано, що безпосередня клінічна відповідь МПРМЗ на НПХТ за критеріями RECIST і ступенем лікувального патоморфозу (ЛП) є кардинальними показниками індивідуальної чутливості МПРМЗ до застосованих цитостатиків у неoad'ювантному режимі. Індивідуальна чутливість МПРМЗ до цитостатиків залежить від багатьох чинників (клінічних, морфологічних, кінетичних, молекулярно-біологічних). Підкреслена необхідність застосування коректної патоморфологічної класифікації для оцінки ступеня ЛП в операційному матеріалі і молекулярно-біологічної характеристики МПРМЗ поряд з іншими відомими клінічними і морфологічними чинниками для оцінки безпосередніх результатів НПХТ, прогнозу, індивідуалізованої ад'ювантної терапії.

ченням чутливості РМЗ до цитостатиків і ознакою «зменшення» стадії РМЗ, на підставі чого таким хворим можна проводити ОЗО [11–13].

Доцільність проведення індукційної ПХТ як першого етапу лікування хворих на МПРМЗ ґрунтується на наступних положеннях:

— під час НПХТ гинуть клітини різних клонів первинної пухлини, у тому числі ті, що можуть бути джерелом метастазування;

— доведено вплив системної хіміотерапії не тільки на первинну пухлину, але й на мікротастази, які не можна виявити звичайними клінічними методами дослідження і пухлинні емболі;

— НПХТ пригнічує виділення пухлиною субстанцій, які захищають її від дії імунної системи організму;

— є достовірною можливість об'єктивно оцінити клінічні ознаки регресії пухлинного росту за критеріями RECIST;

— за чутливості РМЗ до НПХТ відбувається зменшення розмірів пухлинного осередку, що за певних умов є підставою для проведення ОЗО;

— є можливість об'єктивно оцінити морфологічну відповідь пухлини на цитостатичну терапію (визначити різні ступені лікувального патоморфозу (ЛП)) в операційному матеріалі і на цій підставі судити про ступінь чутливості раку, що має суттєве значення для подальшого індивідуального лікування хворих;

— за умови резистентності пухлин і відсутності ЛП доцільно акцентувати увагу на корекції ад'ювантної терапії.

Хворим на МПРМЗ зазвичай проводять від 2 до 4 курсів НПХТ, при цьому «відповідь» пухлини на такий обсяг терапії варіабельна. У деяких пацієнтів максимальне зменшення первинної пухлини спостерігається після першого курсу НПХТ, в інших — після перших 2 курсів. Виділяють пацієнок, у яких зменшення первинної пухлини проходить повільно, але зі зростанням клінічного ефекту після кожного курсу, тому такі хворі потребують більш тривалого цитостатичного лікування. Є також хворі, у яких відзначається прогресування пухлинного процесу на фоні проведеної терапії. Бувають випадки, коли після перших курсів НПХТ пухлина зменшується в розмірах, а при збільшенні курсів ПХТ відбувається прогресування пухлинного процесу. Інколи, незважаючи на кількість курсів проведеної терапії, розмір пухлини не змінюється зовсім [14].

З поданого можна зробити важливий висновок: НПХТ хворих на РМЗ — це рідкісна модель для визначення чутливості або резистентності МПРМЗ до застосованої терапії, а зменшення розмірів пухлини і регіонарних метастазів за критеріями RECIST, а також ознаки ЛП — прості та об'єктивні показники ступеня чутливості пухлини до застосованих цитостатиків. Водночас існують дані щодо розходження критеріїв RECIST і ступеня чутливості РМЗ за ознаками ЛП — при зменшенні розмірів пухлини патоморфологічні дослідження операційного матеріалу не завжди вказують на виражений ЛП [15]. Окрім того, оцінка ЛП не завжди корелювала з виживаністю хворих: віддалені результати лікування хворих після НПХТ були однаковими в групах з різним ступенем клінічної і патоморфологічної регресії пухлин.

Не зменшуючи значення клінічних ознак регресії або прогресії МПРМЗ за критеріями RECIST, слід впевнено констатувати, що найбільш об'єктивним критерієм, що вказує на чутливість РМЗ, є результати патоморфологічного дослідження з визначенням частоти повної регресії пухлини (pCR — pathologic Complete Response) після проведеної цитостатичної терапії. Під pCR розуміють відсутність інвазивних і неінвазивних пухлинних клітин в операційному матеріалі (на місці пухлини і в регіонарних лімфатичних вузлах). Характерними морфологічними ознаками pCR є фіброз, відсутність пухлинних клітин і залозистої тканини на місці пухлини, осередки лімфоцитарної інфільтрації і ксантомні клітини. При чутливих варіантах раку в ложі пухлини разом із фіброзом можуть спостерігатися розсіяні пухлинні клітини, але у таких випадках pCR не констатується [7]. Водночас чітко продемонстровано, що лише pCR пов'язана із довгостроковою виживаністю і тому є предиктором успішного лікування хворих [7, 16–18].

Після НПХТ спостерігається різна частота pCR, на що вказують результати найбільших міжнародних клінічних досліджень за період 2000–2007 рр., згідно з якими вона коливається від 10 до 31% (табл. 1).

Таблиця 1
Частота повної патоморфологічної регресії (pCR) пухлин після НПХТ у хворих на РМЗ

Схеми НПХТ	pCR, %	Міжнародні клінічні дослідження	Роки
AC × 4	13,7	GEPAR DUO study	2000
CVAP × 4 D × 4	31	Aberdeen trial	2002
ddE × 3 ddT × 4	18	AGO study	2007
ddAD × 4	11	GEPAR DUO study	2001
AD × 6	21	Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group study	2007
ET × 4	10	AGO	2007
AT × 4 CMF × 4	23	ECTO	2002
CVAP × 8	15	Aberdeen trial	2002
AC × 4	14	NSABP B-27	2003
AC × 6	24	Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group study	2007

Абревіатури: AC — доксорубіцин + циклофосфан; AD — доксорубіцин + доцетаксел; AT — доксорубіцин + паклітаксел; CVAP — циклофосфан, вінкрістін, доксорубіцин, преднізолон; ddAD — dose-dense доксорубіцин + доцетаксел; ddE — dose-dense епірубіцин; ET — епірубіцин + паклітаксел; T — паклітаксел; D — доцетаксел; pCR — pathologic Complete Response.

З погляду викладеного, слід звернути увагу на суттєве значення коректної оцінки ступеня ЛП, оскільки його критерії остаточно не систематизовані відповідно до кожної нозології і у деякій мірі є суб'єктивними. Протягом багатьох років в онкологічних дослідженнях, присвячених вивченню морфологічних змін після лікування, ступінь ЛП оцінювали за класифікацією Г. Лавнікової [19], яка стосується патоморфологічних змін у солідних пухлинах після променевої терапії. На нашу думку, більш коректною для дослідження патоморфологічних змін у хворих на МПРМЗ є класифікація, що стосується ознак ЛП саме пухлин молочної залози після НПХТ. До таких класифікацій належить класифікація ЛП К.Н. Ogston, І.Д. Miller, С. Payne та ін. [20] (табл. 2).

Таблиця 2
Класифікація ЛП пухлин молочної залози після НПХТ (Ogston K.N., Miller I.D., Payne S., et al., 2003)

Ступінь ЛП	Характеристика морфологічних змін
I	Малопомітні зміни окремих пухлинних клітин без зменшення їх числа
II	Об'єм паренхіми переважає над стромою, зменшення кількості інвазивних клітин
III	Значне зменшення кількості пухлинних клітин, навіть до 90% клітинної популяції
IV	Значне зменшення кількості інвазивних пухлинних клітин із наявністю поодиноких окремих розсіяних комплексів пухлинних клітин і окремих пухлинних клітин, розташованих на значній відстані одна від одної на місці первинної пухлини або повне заміщення первинної пухлини сполучною тканиною у поєднанні з наявністю пухлинних клітин у лімфатичних вузлах
V	Фіброз, відсутність інвазивних пухлинних клітин у гістологічних зрізах з місця розташування первинної пухлини та у регіонарних лімфатичних вузлах

Перевагою застосування цієї класифікації є те, що при загальній оцінці ЛП РМЗ після НПХТ враховуються не лише зміни у первинній пухлині, але й у регіонарних лімфатичних вузлах, на що не звертають увагу в інших класифікаціях патоморфозу. Використавши наведену класифікацію, деякі автори продемонстрували, що найкращі віддалені результати лікування спостерігаються лише у хворих із V ступенем ЛП, при якому на місці первинної пухлини після НПХТ спостерігається тотальний фіброз і відсутні пухлинні клітини у регіонарних лімфатичних вузлах.

Як можна пояснити значну варіабельність клінічної реакції за критеріями RECIST і ступеня ЛП в пухлинах у хворих на МПРМЗ за умови проведення однотипної НПХТ?

На нашу думку, неоднорідність відповіді обумовлює сукупність чинників: вік хворої, стан менструальної функції, супутня патологія та гетерогенність первинної пухлини за клінічними (розміри пухлини, наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах, розташування пухлини по відношенню до великих кровоносних судин) і біологічними факторами (морфологічна будова, ступінь диференціювання клітин, особливості проліферації, молекулярний профіль, кінетика пухлинного росту та іншими). Гетерогенність клінічних проявів МПРМЗ до лікування і їх значення для оцінки прогнозу хвороби досить широко представлена у літературі, тому наша увага буде звернена на біологічні особливості пухлинного росту у молочній залозі.

Серед цих особливостей, перш за все, треба виділити гетерогенність генезу РМЗ (епітелій протоків, дольки, соска) і морфології (інфільтративні і неінфільтративні форми внутрішньопротокового і долькового раку, тубулярного, аденокістозного, апокринового, з метаплазією різного типу), що знаходить своє відображення у клінічному перебігу. Навіть РМЗ тієї ж самої гістологічної будови (інфільтруючий протоковий рак) характеризується різними варіантами прогресування [21]. Суттєве значення для перебігу пухлинного процесу також надається ступеню диференціювання РМЗ, який визначає агресивність неопластичного процесу, проте у більшості практичних лабораторій оцінюється без урахування Ноттінгемського індексу (розмір пухлини + статус лімфатичних вузлів + ступінь злоякісності за характеристикою ядер пухлинних клітин) [22].

Відомо, що злоякісна пухлина має клонову будову і складається з декількох субпопуляцій клітин, які знаходяться у стані спокою або проліферації і мають неоднакові біологічні особливості — різні цитогенетичні характеристики та рівень експресії генів і білків, що ними кодуються, неоднакову швидкість поділу пухлинних клітин [23]. Частка поліклональних пухлин серед МПРМЗ значна, кожен клон має свою мітотичну активність, тому вірогідність позитивного результату ПХТ обернено пропорційна кількості проліферуючих пухлинних клонів [24]. Це знайшло підтвердження при вивченні проліферативної активності у пухлинах іншого генезу — моноклональні пухлини мають більший індекс проліферації, ніж поліклональні [25]. Крім того, за реакцією на вплив цитостатиків пухлинні клітини можуть бути чутливими і нечутливими у залежності від фази клітинного циклу, в якій вони знаходяться.

Особливості безпосередньої ефективності НПХТ можуть залежати від фактичної швидкості росту пухлини. Якщо потенціальна швидкість росту — це швидкість росту за умови, коли проліферативний пул пухлинних клітин становить 100%, то фактична швидкість

росту — це швидкість, з якою пухлина збільшує свій об'єм у кожному конкретному випадку з урахуванням кількості загиблих клітин за рахунок апоптозу або інших факторів (стан захисних особливостей організму, особливостей мікрооточення і мікроциркуляторного русла пухлинного осередку та інші) [24, 26, 27]. За даними літератури, величина середнього фактичного часу подвоєння первинного РМЗ досить варіабельна — від 18 до 1869 днів. За власними даними В.М. Моїсенко [28], середній час подвоєння пухлини у хворих на первинний РМЗ становить близько $116,5 \pm 11,8$ днів при індивідуальних мінімальних і максимальних значеннях, що дорівнює відповідно 3 і 866 днів.

Особливості росту РМЗ можна пояснити на прикладі кількох математичних моделей. Згідно з математичною моделлю багатоклітинних систем [26], у пухлинах існують гетерогенні популяції клітин із різним ступенем проліферації і рухомості та з різною асоціацією цих властивостей. Кінетику пухлинного росту описує модель Гомперца, згідно з якою теоретична крива росту пухлини має S-подібну форму. Спочатку швидкість росту пухлини велика, і подвоєння об'єму пухлини відбувається швидко за рахунок ростової фракції. Із збільшенням маси пухлини фракція активно проліферуючих пухлинних клітин зменшується, внаслідок чого уповільнюється її ріст [14, 29–31]. За моделлю Norton-Simon, пухлини, які ростуть відповідно до математичної моделі Гомперца, у випадках чутливості до обраного цитостатика мають специфічну відповідь на проведену терапію: чим менші розміри пухлини, тим більша частина пухлинних клітин в ній має потенцію до поділу і навпаки. Оскільки чутливими є проліферуючі клітини, то ефект від хімотерапії буде більш вираженим у пухлинах меншого розміру [14, 29–31].

З позицій особливостей ЛП мають значення результати дослідження [29], згідно з якими хіміопрепарати знищують не постійну кількість, а постійну частку пухлинних клітин в пухлині, і такий феномен залежить не від маси пухлин, а від їх проліферативної активності та чутливості кожної клітини до цитостатика. Безумовно, проліферативна активність клітин має першочергове значення для росту пухлини, але ступінь ЛП залежить не стільки від абсолютних рівнів експресії Ki-67 чи іншого маркера проліферації, а від співвідношення між кількістю проліферуючих та гинучих клітин під впливом цитостатиків, яке характеризується індивідуальністю показників у кожної хворої на МПРМЗ [14].

Кардинальним фактором, що обумовлює варіабельність морфологічних змін після НПХТ, є злоякісність пухлин і пов'язана з нею гетерогенність експресії генів, які задіяні у процесах проліферації, апоптозу, резистентності до медикаментозних засобів. До маркерів, що задіяні у зазначених клітинних процесах, входять онкогени, онкобілки, різні фактори росту, рецептори стероїдних гормонів, протеази та інтегрини, що задіяні у механізмах порушень міжклітинної адгезії та у метастазуванні [14, 26, 32].

Роль експресії генів у досягненні ефекту цитостатичної терапії демонструється даними табл. 3. Як видно, гіперекспресія білка HER-2/neu спостерігалась при різних змінах експресії гена топоізомерази II і була асоційована з різною відповіддю пухлини на лікування цитостатиками [33, 34].

Таблиця 3
Ефективність терапії епірубіцином у залежності від HER-2/neu статусу пухлин та експресії гена топоізомерази II [110, 111]

HER-2/neu статус пухлини за FISH методом	Експресія гена топоізомерази II	Частота (%), з якою спостерігаються чутливі до антрациклінівмісної ПХТ випадки пухлин
Гіперекспресія -	Експресія гена	53
Гіперекспресія +	Експресія гена	46
Гіперекспресія +	Ампліфікація гена	79
Гіперекспресія +	Без патологічних змін	35
Гіперекспресія +	Делеція гена	17

Ці дані ще раз демонструють, що чутливість РМЗ до цитостатиків пов'язана з експресією не одного гена, а з їх кооперацією і може бути асоційована з різною функцією (гіперекспресія, ампліфікація) навіть того ж самого гена. Різний ефект лікування і неоднакова чутливість до цитостатиків пухлин того ж самого гістологічного типу і однієї розповсюдженості можуть залежати від особливостей геномних і протеомних змін у пухлинах. Існують припущення, що кожна пухлина характеризується унікальною картиною рівня транскрипції генів.

Розвиток молекулярно-біологічних досліджень та систематизація їх результатів призвели до створення молекулярно-генетичної класифікації РМЗ [35]. Її створенню передували дослідження, в яких результати варіабельності експресії значної кількості генів при доброякісних і злоякісних процесах молочної залози порівнювались з виживаністю хворих. Виявилось, що із 1753 генів рівень експресії лише 264 асоціюється з показниками виживаності хворих на РМЗ. Згідно з цією класифікацією РМЗ поділяють на молекулярні типи залежно від експресії певних молекулярних маркерів, а саме: рецепторів стероїдних гормонів (ER — рецептори естрогенів, PR — рецептори прогестерону) і епідермального фактора росту (білок Her-2/neu). У подальшому молекулярно-генетична класифікація РМЗ була трансформована і виглядає наступним чином: тричі рецептор-негативний рак (ER-, PR-, Her-2/neu-); люмінальний А тип (ER+, PR+, Her-2/neu-); люмінальний В тип (ER+, PR+, Her-2/neu+); Her-2/neu позитивний (ER-, PR-, Her-2/neu+). Крім того, серед хворих на тричі рецептор-негативний тип є підгрупи хворих з базальним і некласифікованим підтипами (normal-like breast cancer). Базальний підтип РМЗ характеризується відсутністю експресії ER/PR та Her-2/neu і наявністю експресії цитокератинів 5/6 та 5/14 [36–38].

Визначення молекулярного типу РМЗ увійшло до клінічної практики і використовується для індивідуалізації лікування хворих на РМЗ у якості прогностичного та провісного чинників [36–40]. В одному з клінічних досліджень встановлено, що 3-річна безрецидивна виживаність хворих на РМЗ ІВ ста-

дії з неоднаковим рецепторним та Her-2/neu статусом пухлини різна: при ER+/Her-2/neu(-) вона досягає 90%, при ER-/Her-2/neu(-) — 65,0%, при ER-/Her-2/neu(+) — 33,3% [41]. Повна морфологічна регресія пухлини у випадках тричі рецептор-негативного молекулярного типу після НПХТ з антрациклінами спостерігалась у 17,0%, а у випадках люмінального молекулярного типу у значно меншій кількості хворих — лише у 3,1%. Але безрецидивна виживаність хворих на тричі рецептор-негативний молекулярний тип значно нижча, ніж у хворих з іншими молекулярними підтипами [42–44]. При повній морфологічній регресії після НПХТ тричі рецептор-негативного типу РМЗ тривалість безрецидивного періоду значно скорочена і суттєво знижені показники безрецидивної та загальної виживаності [42–44]. З повною морфологічною регресією пухлин тричі рецептор-негативного типу асоціюється експресія 61-го гена, у той же час ці гени не асоціювались із підтипом erbB2+, що може свідчити про різні молекулярні механізми чутливості пухлин до цитостатиків. Ці факти вказують, що молекулярний тип МПРМЗ, який визначається імуногістохімічним методом, визначає індивідуальні молекулярні особливості пухлинного росту.

Ще одним, надзвичайно важливим та, імовірно, основним фактором, який стоїть на перешкоді досягнення позитивної відповіді МПРМЗ на цитостатичну терапію, є первинна резистентність пухлин ще до першого застосування хіміопрепаратів [45–47]. В основі її формування лежать сигнальний шлях PI3K/Akt/PTEN/mTOR і активність ABC транспортерів [45, 48], які обумовлюють експресію гена MDR, його продукту — глікопротеїну Pgp, а також інших генів, а саме TP53, родини BCL та інші. Механізми медикаментозної резистентності у солідних пухлинах досить широко висвітлені у літературі [45–47], тому у даному огляді ми їх не деталізуємо. Між тим, заслуговує на увагу думка деяких дослідників, що формування первинної резистентності проходить ще на ранніх етапах канцерогенезу, крім того, в одній і тій же пухлинній клітині може існувати декілька механізмів резистентності. Вірогідність того, що пухлина буде містити в собі резистентні до цитостатиків клони, існує вже на момент встановлення діагнозу і визначається масою пухлини та частотою мутацій у клітинах. Пухлина, яка на момент встановлення діагнозу має розмір близько 1 см, містить в собі хоча б один резистентний клон [14, 30]. З подальшою зміною особливостей пухлинного росту під впливом ПХТ може відбуватися зміна клонів і ефект переключення (switching) одного фенотипу клітин на інший, з іншою чутливістю до цитостатиків.

ВИСНОВОК

Варіабельність безпосередньої клінічної відповіді МПРМЗ після НПХТ за критеріями RECIST і ступенем ЛП є кардинальними показниками індивідуальної чутливості МПРМЗ до застосованих цитоста-

тиків, що залежать від багатьох факторів (клінічних, морфологічних, кінетичних, молекулярно-біологічних). Клінічні та патоморфологічні ознаки чутливості МПРМЗ до НПХТ (згідно з критеріями RECIST і коректної морфологічної класифікації), молекулярно-біологічна характеристика поряд з іншими відомими прогностичними факторами (вік хворих, стадія пухлинного процесу, розміри, пухлини, наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах, гістологічна будова, ступінь злоякісності пухлини, молекулярний тип) можуть використовуватись для оцінки безпосередніх результатів НПХТ, корекції ад'ювантної терапії і оцінки прогнозу. Водночас проблема чутливості МПРМЗ до цитостатиків у режимі НПХТ остаточно не вирішена і продовжує залишатися пріоритетною проблемою онкології, яка потребує подальших досліджень з позицій геноміки, протеоміки, метаболоміки пухлинних клітин для подальшого вивчення механізмів чутливості пухлинних клітин і удосконалення молекулярно спрямованої терапії з метою прицільної дії цитостатиків на ключові ланки патогенезу і метастазування РМЗ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Рак в Україні 2008–2009. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл нац канцерреєстру в Україні 2010; (11): 111 с.
2. Аксель ЕМ. Злокачественные образования молочной железы: Состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность. Маммология 2006; 1: 9–15.
3. Летягин ВП. Первичные опухоли молочной железы. Практическое руководство по лечению. Москва: Миклош, 2004. 331 с.
4. Лигида ОФ, Галахін КО, Смолянка П та ін. Модифікована хіміотерапія хворих на місцево-поширений рак молочної залози. Онкологія 2007; 9 (3): 208–16.
5. McIntosh SA, Ogston KN, Payne S, et al. Local recurrence in patients with large and locally advanced breast cancer treated with primary chemotherapy. Amer J Surg 2003; 185 (6): 525–31.
6. Rogowski W, Badzio A, Dziadziuszko R, et al. Locoregional control significantly reduces the risk of subsequent distant metastases in patients with locally advanced breast cancer managed with radiotherapy as the primary locoregional treatment. J Clin Oncol 2007; ASCO Ann Meet Proceed (Post-Meet Edit) 25 (18S (Suppl)): 11076.
7. Loibl S, von Minckwitz G, Raab G, et al. Surgical procedures after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer: Results of the GEPAR DUO trial. Annals Surg Oncol 2006; 13 (11): 1434–42.
8. Sachelarie I, Grossbard ML, Chadha M, et al. Primary systemic therapy of breast cancer. Oncologist 2006; 11 (6): 574–89.
9. Kaufman M, Hortobagyi G, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24 (12): 1940–9.
10. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. / Под ред: НИ Переводчиковой / Москва: Практ медицина, 2005. 697 с.
11. Schwedler K, Kaufmann M. Preoperative (neoadjuvant) systemic therapy – in book: Management of Breast Diseases. Berlin: Heidelberg, 2010: 417–24.
12. Портной СМ, Лактионов КП, Барканов АИ. Предварительные результаты органосохраняющих операций при раке молочной железы T₂₋₃N₀₋₂M₀ после эффективной неoadjuвантної терапії. Herald Int Assoc Plastic Surg Oncol 2003; 4: 35.

13. Kochetova IA, Semiglazov VF, Ziltsova EK, et al. Breast-conserving surgery (BCS) following neoadjuvant endocrine therapy: exemestane (E) vs tamoxifene (T) in postmenopausal (PM) women with ER-positive breast cancer (T₂N₁, T₃N₀₋₁, T₄N₀M₀). ESSO, 13th congress, 2006: S83.

14. Чу Э, Де-Вита-младший В. Химиотерапия злокачественных новообразований. / Под ред: ВА Ананича / Москва: Практика, 2008: 448.

15. Тимовська ЮО, Півнюк ВМ, Лігун ЛБ та ін. Оцінка ефективності неoadjuвантної поліхіміотерапії за схемою CAF у хворих на місцево поширений рак молочної залози ІІВ стадії за критеріями системи RECIST та ступенем лікувального патоморфозу. Тез X юбилейной науч конф молодых онкологов Украины «Современные проблемы экспериментальной и клинической онкологии», Київ: Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є.Кавецького НАН України, 2010: 73.

16. Sahoo S, Lester SC. Pathology of breast carcinomas after neoadjuvant chemotherapy: An overview with recommendations on specimen processing and reporting. Arch Pathol Lab Med 2009; 133 (4): 633–42.

17. Piergaa JY, Mouret E, Laurence V. Prognostic factors for survival after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer: the role of clinical response. Eur J Cancer 2003; 39 (8): 1089–96.

18. von Minckwitz G, Kümmel Sh, Vogel P, et al. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GEPAR TRIO study. J Nat Cancer Inst 2008; 100 (8): 552–62.

19. Краевский НА, Смоляников АВ, Саркисов ДС. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Руководство для врачей. Том 2. М: Медицина, 1993. 560 с.

20. Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. Breast 2003; 12(5): 320–7.

21. Пирельмутер ВМ, Завьялова МВ, Вторушин СВ и др. Взаимосвязь морфологической гетерогенности инфильтрирующего протокового рака молочной железы с различными формами опухолевой прогрессии. Сиб онкол журнал. 2007; 3: 58–64.

22. Филатов АВ. Определение степени злокачественности рака молочной железы. Арх патол 2009; 71 (1): 53.

23. Моисеенко ВМ. «Естественная» история роста рака молочной железы. Практ онкол 2002; 3 (1): 6–14.

24. Мельник ММ. Морфологічні зміни раку молочної залози під впливом неoadjuвантної поліхіміотерапії. Укр хіміотерап ж 2005; 21 (3–4): 57–60.

25. Wang L, Zheng L, Wang SY, et al. Clonal analysis of gastric carcinoma and precancerous lesions and its relation to Ki-67 protein expression. Neoplasma 2009; 56 (1): 48–55.

26. Осинский СП, Глузман ДФ, Клифф Й и др. Молекулярная диагностика опухолей. Киев 2007. 246 с.

27. Колобов АВ, Полежаев АА. Направленный рост и инвазия опухоли в отсутствие хемотаксической подвижности ее клеток. МКО 2005; ч 3: 979–81.

28. Моисеенко ВМ. Обоснование перспективных подходов к лекарственной терапии злокачественных опухолей с учетом представлений о кинетике их роста. Мат VI Рос онкол конф. Москва, 2002. RosOncoWeb <http://194.87.12.145/congress/ru/06/14.html>.

29. Skipper HE. Kinetics of mammary tumors cell growth and implications for therapy. Cancer 1971; 28: 1479–99.

30. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumours to the spontaneous mutation rate. Cancer Treat Res 1979; 63: 1727.

31. Чубенко ВП. Перспективные методы лечения злокачественных новообразований. Практ онкол 2007; 8 (4): 228–34.

32. Lukanova NYu. Characteristics of homocysteine-induced multidrug resistance of human MCF-7 breast cancer cells and human A2780 ovarian cancer cells. Exper oncol 2010; 32 (1): 2–5.

33. Isola JJ, Tanner M, Holli K. Amplification of topoisomerase II alpha is a strong predictor of response to epirubicin-based chemotherapy in HER-2/neu positive metastatic breast cancer. Program and abstracts of the 23rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; 2000; San Antonio, Texas. Abstr 21. Breast Cancer Res Treat 2000; 64: 31.

34. Buzdar AU. Topoisomerase II Gene Amplification and Response to Anthracycline-Containing Adjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. J Clin Oncol 2006; 24 (16): 2409–11.

35. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors. Nature 2000; 406: 747–52.

36. Поддубная ИВ, Карселадзе ДА. «Тройной негативный» рак молочной железы. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2009; 20 (3): 12–9.

37. Серета ВЕ, Хамидулина ГА, Нургазиев КП. Особенности экспрессии СК8/18 и виментина в зависимости от молекулярно-генетического подтипа рака молочной железы. Сиб онкол ж 2008; (Приложение 2): 73.

38. Finak G, Sadekova S, Pepin F, et al. Gene expression signatures of morphologically normal breast tissue identify basal-like tumors. Breast Cancer Res 2006; 8: R58 doi:10.1186/bcr1608.

39. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества клинической онкологии (ESMO). / Ред рус перевод: СА Тюляндин, ДА Носов, НИ Переводчикова / Москва: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2009. 288 с.

40. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. Clin Cancer Res 2005; 11 (16): 5678–85.

41. Darb-Esfahani S, Loibl S, Müller BM, et al. Identification of biology-based breast cancer types with distinct predictive and prognostic features: role of steroid hormone and HER2 receptor expression in patients treated with neoadjuvant anthracycline/taxane-based chemotherapy. Breast Cancer Res 2009; 11 (5): R69 doi:10.1186/bcr2363.

42. Keam B, Im SA, Kim HJ, et al. Prognostic impact of clinicopathologic parameters in stage II/III breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel and doxorubicin chemotherapy: paradoxical features of the triple negative breast cancer. BMC Cancer 2007; 1 (7): 203 doi:10.1186/1471-2407-7-203.

43. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. Clin Cancer Res 2007; 13: 2329.

44. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients With Triple-Negative Breast Cancer. J Clin Oncol 2008; 26 (8): 1275–81.

45. Чехун ВФ, Шишова ЮВ. Современные взгляды на формирование лекарственной устойчивости опухолей. Онкология 2000; 2 (1–2): 11–5.

46. Atalaya C, Gurhand ID, Irkkanb C, et al. Multidrug resistance in locally advanced breast cancer. Tumor Biol 2006; 27 (6): 309–18.

47. Щербакова ЕА, Стромская ТП, Рыбалкина ЕЮ и др. Роль белка РТЕН в формировании множественной лекарственной устойчивости клеток рака предстательной железы. Мол Биол 2008; 42 (3): 487–93.

48. Borst P, Jonkers J, Rottenberg S. What makes tumors multidrug resistant? Cell Cycle 2007; 6 (22): 2782–7.

THE FEASIBLE REASONS OF VARIABILITY OF RESPONSE RATE IN TUMORS AFTER NEOADJUVANT POLICHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER

Yu.O. Timovska, L.Z. Polishchuk, O.E. Novak, V.F. Chekhun

Summary. The paper presents the review of the literature about reasons of variability of direct neoadjuvant polichemotherapy efficacy of patients with locally advanced breast cancer patients (LABC). It was established that variability of direct efficacy of LABC patients accordingly to RECIST criteria and histological grading of response to primary chemotherapy are cardinal indexes of individual sensitiveness LABC to cytostatic neoadjuvant therapy. The individual sensitiveness to cytostatics depends from many factors (clinical, morphological, kinetical, molecular). It was underlined the necessity of correct pathomorphological classification for estimation of histological grading of response to primary chemotherapy in operative material, molecular-biological characteristics locally advanced breast cancer together with other certain clinical and morphological factors for estimate of direct chemotherapeutic results, correction of adjuvant therapy and prognosis.

Key Words: locally advanced breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, sensitiveness to cytostatics, kinetical, molecular characteristics, pathomorphological response.

Адреса для листування:

Тимовська Ю.О.
Київ, вул. Васильківська, 45
ІЕПОР ім. Р.Є.Кавецького НАН України
E-mail: timovska79@gmail.com