
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

УДК 618.19-006.6-037:577.2(048.8)

ОЛЕКСАНДР МИКОЛАЙОВИЧ БІЛИЙ^{1,2}, ВОЛОДИМИР АНАТОЛІЙОВИЧ ВІННИКОВ¹,
МИКОЛА ВІЛЛЕНОВИЧ КРАСНОСЕЛЬСЬКИЙ^{1,2}, НАТАЛІЯ АНДРІЙВНА МІТРЯЄВА¹

¹ ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків

² Харківський національний медичний університет

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ МОЛЕКУЛЯРНО-БІОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ ПРИ МІСЦЕВОРОЗПОВСЮДЖЕНОМУ РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

В огляді наведено сучасні погляди на прогностичний та предикторний маркерний аналіз перебігу захворювання, можливі варіанти прогресії захворювання при місцевопоширеному раку грудної залози. Розглянуто клініко-морфологічні маркери, сироваткові, імуногістохімічні, генетичні. Проведений аналіз літератури про значення строми пухлини, макрофагів, стан регіонарних лімфовузлів при прогнозі загальної та безрецидивної виживаності. Проводяться паралелі між значенням деяких маркерів та можливими шляхами метастазування.

Ключові слова: місцевопоширений рак грудної залози, молекулярно-біологічні маркери, імуногістохімічне дослідження, метастазування.

Загальносвітова парадигма персоніфікованої медицини, зокрема в царині онкології, є закономірним наслідком бурхливого розвитку клінічно-орієнтованої молекулярної і клітинної біології та активної трансляції набутих знань і технічних розробок у практику. Стратегія і тактика персоніфікованої (індивідуалізованої) медицини ґрунтуються на вірному опрацюванні та адекватному застосуванні інформації, що поставляється різними молекулярно-біологічними маркерами. За визначенням, біомаркери — це клінічні, патологоанатомічні і біологічні параметри, які підлягають кількісному або напівкількісному вимірюванню і виступають індикаторами нормальної функції системи чи її патологічного стану, чи її відповіді (реакції) на вплив зовнішнього фактора (лікування) [1]. Для онкології першочерговий інтерес становлять маркери станів і процесів, що відбуваються в клітинах пухлини. Найбільш об'єктивну картину зазвичай дає вимірювання маркерів білкової природи.

Основні методи визначення статусу білків у тканині базуються на двох підходах: *de facto* за гіперекспресією білка чи експресією мутантного білка, або ж за генетичними змінами: ампліфікацією чи наявністю мутації відповідного гена, чи збільшення числа копій мРНК. Провідним методом оцінки гіперекспресії нормальних або мутантних білків є імуногістохімія.

© О. М. Білий, В. А. Вінніков, М. В. Красносельський,
Н. А. Мітряєва, 2016

Сучасні імуногістохімічні методики дозволяють досить точно оцінювати статус білків у фіксованих формаліном тканинах, і, як правило, імуногістохімічні вимірювання збігаються з даними, отриманими при використанні методів визначення змін на генному рівні. У спеціалізованій літературі представлені численні приклади ефективного застосування молекулярних маркерів у клінічній онкології, і певна частина із запропонованих підходів уже ввійшла до стандартів лікування [2].

За традиційною класифікацією, що заснована на ролі маркерів у клінічному процесі і порядку вимірювання, їх поділяють на діагностичні, предикторні і прогностичні. Діагностичні фактори вказують на наявність захворювання та інколи — також на його етіологію. Предикторні (predictive) фактори використовують для оцінки ймовірності відповіді на специфічну ад'ювантну або неоад'ювантну терапію. Прогностичні (prognostic) фактори в онкології дозволяють передбачати такий результат захворювання, як термін і ймовірність виникнення рецидиву у пацієнта при відсутності лікування, за винятком хірургічного [2].

Проте далеко не для всіх патологічних процесів вдалося створити відповідні панелі молекулярних маркерів і довести їх до рівня клінічної апробації. Так, донині нерозв'язаною проблемою є ідентифікація маркерів для точнішої оцінки перебігу захворювання та вибору адекватної терапії у хворих на рак

грудної залози (РГЗ) [1–4]. Отже метою даного огляду є систематизація даних літератури щодо усталених та запропонованих, але не валідованих маркерів, які вможливають прогноз чи предикцію перебігу пухлинного процесу при місцевопоширеному РГЗ. Ця робота виконана в межах планової НДР ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України» №0115U003004.

В онкологічній практиці до групи традиційних прогностичних факторів РГЗ відносять такі клінічні ознаки, як вік хворої, менструальний статус, розмір первинного вогнища, кількість уражених лімфовузлів, стадію захворювання і гістологічний тип пухлини [5]. Традиційними прогностичними факторами вважаються також морфологічні характеристики пухлини. До несприятливих ознак відносять низьке диференціювання пухлини, інвазію пухлинними клітинами лімфоїдних і кровоносних судин [6, 7].

Нині прогностичним критерієм при інфільтруючому РГЗ вважають ступінь злоякісності пухлини, яку визначають за модифікованою схемою P. Scarff, H. Bloom і W. Richardson [8]. При цьому враховується кількість тубулярних і протокових структур, число мітозів і клітинний поліморфізм. Інвазія в судини є прогностичним критерієм віддаленого метастазування тільки у хворих без метастатичного ураження аксілярних лімфовузлів. При цьому присутність пухлинних емболів більш ніж в 3 кровоносних судинах пов'язується з високим ризиком віддаленого метастазування [8].

Значну увагу приділяють дослідженням розвиненості судинного русла в пухлинному вузлі. Для цього застосовують методи на основі антитіл проти антигенів VIII фактора згортання крові (Віллебранда) та рецепторів CD31 і CD34. При цьому підраховують щільність судин у пухлині та інші параметри [9–11]. Встановлено пряму кореляцію між щільністю мікросудин та експресією мутантного p53 при неінвазивних формах РГЗ [12]. Ryska A. зі співавт. (2001) виявлено зв'язок між високою проліферативною активністю пухлинних клітин і щільністю мікросудин [13]. Існують дані про зв'язок високої щільності мікросудинного русла з вираженою запальною інфільтрацією стромы при інвазивних формах РГЗ [14, 15].

Об'ємний некроз пухлинної тканини вважається несприятливим прогностичним фактором віддаленого метастазування, який часто поєднується з естрогеннегативністю і високим ступенем злоякісності пухлини [16].

Багаторічний досвід вивчення епідеміології, етіології, патогенезу і різних методів лікування раку грудної залози підтверджує, що естрогени є провідними чинниками у канцерогенезі пухлин цього органа. Відомо, що РГЗ не розвивається у тварин, якщо в них видаляють яєчники. Аналогічна ситуація простежується у молодих жінок, яким за медичними показаннями проведено оваріоектомію. У них рівень захворюваності на РГЗ є вдвічі меншим, ніж у жінок зі збереженою менструальною функцією.

За поширеними уявленнями, канцерогенез на клінічному рівні включає три основних етапи — ініціацію,

промоцію і прогресію. Відомо, що за ініціації нормальної епітеліальної клітини частки або протоки грудної залози естрогени забезпечують її реплікацію, виступаючи основним біологічним промотором розвитку РГЗ. Для цього потрібні рецептори стероїдних гормонів — білки, що специфічно і вибірково зв'язуються з відповідними стероїдами після їх проникнення в клітину і визначають їх біологічні ефекти.

Наявність рецепторів естрогенів (ER) у первинній пухлині свідчить про її потенційну чутливість до лікувальних заходів, спрямованих на видалення джерела естрогенів з організму або на протидію їх ефектам (оваріоектомія, використання антиестрогенів, інгібіторів ароматази). Рецептори прогестерону (PGR) є першою ланкою реакції клітини на прогестини і служать молекулярним маркером раку грудної залози. Синтез прогестерону в клітинах раку індукується естрогенами, тому наявність PGR може свідчити про функціональну активність ER.

При часточковому раку клітини містять рецептори стероїдних гормонів у 60–80 % спостережень, при цьому експресія рецепторів естрогенів і прогестерону частіше спостерігається при високодиференційованих варіантах [17]. Рецепторопозитивні пухлини мають більш сприятливий перебіг, кращу безрецидивну і загальну виживаність [18].

У хворих з метастатичним ураженням ефективність гормонотерапії, що впливає на прогноз, також залежить від стероїдного статусу пухлинних клітин: її позитивний вплив становить близько 10 % при ER-негативних пухлинах, близько 50 % при ER-позитивних карциномах і 75 % в новоутворах, що експресують водночас ER та PGR [19]. Проте відомі випадки резистентності до ендокринної терапії у ER- та PGR-позитивних пухлинах, або така резистентність може розвинути пізніше при прогресуванні хвороби за виникнення нового клону менш диференційованих клітин [20, 21].

До прогностичних факторів належать такі, що відповідають за диференціацію пухлини (Her2/neu, p53), кінетику проліферативної активності (Ki-67), апоптозу (Bcl-2, Bax, CD95L), ангиогенезу (стимулятори ангиогенезу, в тому числі VEGF). Активно вивчаються й інші фактори, за якими можна передбачати медикаментозну резистентність до певних видів хіміотерапії: тимідилат синтетаза (TS), тимідин фосфорилаза (TF) [22].

За сучасними уявленнями, в основі злоякісної трансформації клітин стоїть активація одиничних або кількох онкогенів чи генів-супресорів. Вона спостерігається у 30 % карцином людини і може бути виявлена імуногістохімічно. Одним з найбільш важливих онкопротеїнів, незалежним прогностичним чинником є c-erbB-2 (Her2/neu), який вперше виявлений в нейробластомах щурів. Протоонкоген Her2/neu локалізується в 17q21 хромосомі і кодує 185kD трансмембранний глікопротеїн, який має активність тирозин-кінази рецептора фактора росту. Це відіграє важливу роль у прогресії раку, оскільки Her2/neu проявляє біологічну активність рецептора фактора росту і відіграє роль

у диференціюванні клітин, адгезії і рухливості. Ампліфікація цього онкогену може бути виявлена за допомогою гібридизації *in situ*, а експресія кодованого їм білка 185kD — імуногістохімічно.

Активация Her2/neu призводить до несприятливого результату захворювання — більш швидкому і частішому виникненню рецидиву та появи метастазів. Багатьма авторами відзначалася висока прогностична цінність вимірювання гіперекспресії онкопротеїну Her2/neu у порівнянні з іншими клініко-морфологічними показниками раку грудної залози, такими як розмір пухлини, наявність метастазів у аксиллярних лімфовузлах і ступінь диференціювання, а також з гормональним статусом. Дослідження методом гібридизації *in situ* з визначенням ампліфікації цього онкогену показали, що за її відсутності десятирічна виживаність хворих на РГЗ становила близько 85 %, а за наявності — знижувалася до 40 % ($p < 0,0001$) [23]. Аналогічні дані було отримано при імуногістохімічному визначенні гіперекспресії Her2/neu: загальна п'ятирічна виживаність хворих на РГЗ при Her2/neu-позитивних новоутвореннях складала 58 %, при негативних — 77 % ($p < 0,004$), а за наявності метастазів ці показники, відповідно, становили 31 % та 61 % [24]. Є відомості про те, що гіперекспресія Her2/neu у клітинах карцином грудної залози поєднується з резистентністю до хіміотерапевтичних препаратів, а також до тамоксифену. Ампліфікація і гіперекспресія Her2/neu виявилися незалежними показниками несприятливого прогнозу за результатами багатофакторного аналізу в 67 % випадків, при однофакторному аналізі такі ж результати було отримано у 25 % хворих, а у 8 % спостережень цієї кореляції не виявлено [25].

Експресія Her2/neu виявляється в 15–30 % карцином грудної залози, але це значення частоти залежить від морфології пухлини. Так, якщо в середньому цей ген працює у 22 % усіх пухлин грудної залози, то в інвазивних протокових карциномах він виявляється значно частіше — в 33–37 % випадків [23]. Гіперекспресія Her2/neu асоціюється з відносною чутливістю до режимів поліхіміотерапії на основі антрациклінів, зокрема САФ.

Досить поширеним маркером є білок p53, який дістав образну назву «wartовий геному». Цей білок є ключовим компонентом внутрішньоклітинної захисної системи, що запобігає накопиченню в організмі аномальних клітин. При різних стресорних і аномальних процесах в клітині відбувається активація p53, що призводить до зупинки клітинного циклу у контрольних точках і репарації ДНК або апоптозу. Мутації p53 можуть бути асоційовані з агресивним перебігом захворювання і стійкістю клітин до хіміо- і променевої терапії [26].

VEGF є найефективнішим прямим ангіогенним фактором (а отже відповідним біомаркером) з усіх відомих. Одна з особливостей VEGF — посилення проникності судин, що є додатковим механізмом неангіогенезу і може призводити до накопичення фібрину плазми крові в тканинах.

Відомо кілька механізмів, за допомогою яких VEGF активує неангіогенез. Він стимулює проліферацію ендотеліальних клітин, збільшує їх міграційну здатність і частково активує гени, що беруть участь у протеолізі. У більшості тканин людини ці ефекти можуть збільшуватися іншими ангіогенними факторами, наприклад bFGF (основним фактором росту фібробластів). Виживаність активованих ендотеліальних клітин і, відповідно, знову сформованих мікросудин так само є VEGF-залежною. Нещодавні дослідження показали, що VEGF не тільки бере активну участь у неангіогенезі, але є фактором виживаності для новоутворених капілярів у пухлині. При штучному зниженні рівня VEGF відбувається регресія нещодавно утворених капілярів, але не капілярів нормальної тканини [Кадагидзе]. Існує велике розмаїття механізмів регуляції синтезу VEGF у клітинах. Гіпоксія є основним стимулятором синтезу VEGF, як у злоякісних, так і в нормальних клітинах. Транскрипцію мРНК VEGF також стимулюють різні фактори росту і цитокіни, в тому числі тромбоцитарний фактор росту (PDGF), епідермальний фактор росту (EGF), фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- α), трансформуючий фактор росту бета (TGF- β) [27].

Сімейство VEGF-рецепторів складається з 3 тирозин-кіназних рецепторів: VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1) і VEGFR-3 (Flt-4). Крім того, є також низка додаткових рецепторів, таких як нейропіліни, які скоріш за все модулюють зв'язування VEGF з основними рецепторами. VEGFR-3 може відігравати роль в розвитку судин; зокрема його експресія як провідного мітогена показана для лімфатичних судин [28].

Високий рівень VEGF корелює з погіршенням показників безрецидивної і загальної виживаності при РГЗ. Перспективним підходом вважається аналіз рецепторів до VEGF (Flt-1 і Flk-1) у зв'язку з можливістю розробки препаратів, що їх блокують і в такий спосіб перешкоджають процесам ангіогенезу та неоваскуляризації пухлинного вузла [29–33].

При метастазуванні в лімфатичні вузли класичного інвазивного раку (IP) пухлинні клітини локалізуються переважно в синусоїдах, рідше — в лімфоїдних зонах. Диференціальна діагностика клітин раку і елементів гістіоцитарного ряду синусів методом світлової мікроскопії зазнає істотних труднощів. Реактивна гіперплазія гістіоцитів у синусоїдах (так званий «синусний катар») може імітувати метастази IP. Гістіоцитарні елементи іноді мають форму перстнеподібних клітин. Такі гістіоцити можуть давати слабо-позитивну реакцію з барвниками, які виявляють муцин — альціановим синім (РАЕ-реакція) і муцикарміном. Перстнеподібні клітини часточкової карциноми не завжди забарвлюються на слиз за Крейбергом, що також ускладнює діагностику метастатичного проявлення раку з реактивними змінами клітин синусів лімфатичного вузла. Диференціювати ці два процеси можливо за допомогою імуногістохімічного аналізу на цитокератини та епітеліальний мембранний антиген (EMA), які експресуються епітеліальними

клітинами раку, в той час як гістіоцити не мають імунореактивності з цими антитілами. Імуногістохімічне забарвлення із цитокератиновими маркерами та ЕМА часто виявляє набагато більше клітин метастазів раку в лімфовузлі, ніж рутинне гістологічне дослідження, а також дозволяє виявити мікрометастази, що є невидимими при забарвленні гематоксиліном та еозином, за Ван-Гізеном та ін. [34].

Окремі пухлинні клітини у кістковому мозку можуть бути схожими на елементи гемопоєзу і можуть також бути виявлені за допомогою імуноморфології.

Істотні зусилля докладаються для вивчення стану стромі РГЗ, оцінки її ролі в прогресії пухлини. Значна кількість робіт присвячена дослідженню запальної інфільтрації в стромі пухлинного вузла. Характер і вираженість клітинних реакцій у стромі пухлини відрізняються від аналогічних процесів у тканинах, що оточують пухлину. Ця гетерогенність зумовлена видом пухлини, умовою її виникнення і зростання, тривалістю захворювання, особливостями тканин, крізь які пухлина проростає. Вважається, що ці властивості виникають у відповідь на зміни антигенних властивостей епітелію при малігнізації. Існує припущення, що запальна інфільтрація виконує захисну роль при зростанні пухлини, оскільки до складу інфільтрату входять поліморфноядерні лейкоцити, макрофаги та лімфоцити. Багатьма дослідниками показано, що наявність лімфоїдно-плазмочитарної інфільтрації в стромі пухлини і гіперплазія лімфоїдних фолікулів у регіонарних лімфовузлах є проявами імунної реакції [35].

Вираженість і склад інфільтрації стромі може варіювати не тільки в різних новоутворах, але і в різних ділянках однієї пухлини. Було виявлено залежність радіаційно-індукованих патоморфологічних змін у пухлинах грудної залози не тільки від ступеня диференціювання паренхіми пухлини, але і від вихідного стану стромі пухлини. При наявності бідної клітинами стромі раку після променевого впливу настає ще більш виражений гіаліноз і безклітинний фіброз, а при наявності клітинної стромі — активність її посилюється за рахунок проліферації фібробластів, гістіоцитів і лімфоцитів.

Найчастіше лімфоїдна інфільтрація в пухлинному вузлі розглядається як сприятливий прогностичний фактор, що відображає місцеву захисну реакцію в тканині РГЗ, проте деякі автори приписують лімфоїдним клітинам здатність стимулювати ріст пухлини. Виявлено певні якісні та кількісні відмінності у складі імункомпетентних клітин, інфільтрованих тканин РГЗ, тканини грудної залози навколо злоякісної пухлини, тканин доброякісних пухлин і диспластичних процесів грудної залози. Навколо злоякісної пухлини виявлено інфільтрацію переважно В-лімфоцитами. Серед інших клітин, що беруть участь в імунній реакції при РГЗ, виділяють макрофаги.

Низка робіт свідчить про те, що слабкий розвиток стромі при інфільтруючому протоковому РГЗ більш характерний для сприятливого прогнозу. Слабко виражену запальну інфільтрацію стромі пухлини пов'язують із несприятливим прогнозом,

що пояснюється особливостями проявів імунних реакцій. Так само із несприятливим результатом корелює зменшення кількості малих лімфоцитів і гістіоцитів при посиленні плазмочитарної реакції навколо трабекулярних структур [35].

Вивчення проліферативної активності фібробластів в центрі і на периферії вузла інфільтруючого протокового раку показало, що фібробласти з високою проліферативною активністю локалізуються в центрі пухлини незалежно від її розміру. Висока проліферативна активність фібробластів у центрі пухлинного вузла інвазивного протокового РГЗ збільшує ризик розвитку метастазів у лімфовузлі та віддалені органи [36].

Rajput A. і співавт. (2007) в своєму дослідженні показали, що наявність тучних клітин у стромі пухлини при РГЗ є сприятливим прогностичним чинником, незалежно від віку, гістологічного типу і розміру пухлини, стану регіонарних лімфатичних вузлів, рецепторного і HER2-статусу [37]. Дане дослідження підтверджує виявлену раніше роль місцевих імунних реакцій у прогнозі пухлинної хвороби.

Для прогнозу віддаленого метастазування при РГЗ велике значення має оцінка стану регіонарних лімфовузлів. При цьому найбільшу увагу приділяють як самому факту метастазування в регіонарні лімфовузлі, так і кількості лімфовузлів, уражених метастазами. Вважається, що наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах є одним з основних прогностичних критеріїв при РГЗ. Ураження 4 і більше лімфатичних вузлів достовірно підвищує ризик виникнення віддалених метастазів [38].

Істотне значення має інтерпретація виявлення окремих клітин і мікрометастазів в лімфовузлах. Мікрометастазами вважаються угруповання пухлинних клітин, виявлених імуногістохімічним методом, розмір яких не перевищує 0,2 мм. При цьому наявність окремих пухлинних клітин у лімфовузлах не є поганим прогностичним фактором для метастазування (ця група все одно належить до стадії «N0») [39].

Безсумнівно, що велике значення для метастазування має стан тканини лімфатичних вузлів, зміни в яких, в першу чергу, характеризуються імунними реакціями на пухлину у вигляді синус-гістіоцитозу, появи ретикулоклітинних тяжів, фіброзу судин. Виділяють 4 типи імунних реакцій: з переважною гіперплазією паракортикальної зони; з гіперплазією кори і мозкового шару; з активацією обох зон представництва Т- і В-лімфоцитів; з картиною виснаження і енергії [40].

Гістіоцитоз синусів у регіонарних лімфовузлах хворих на РГЗ відзначається більш ніж у половині спостережень. Частіше даний параметр пов'язують із сприятливим прогнозом захворювання, в тому числі і за показниками віддаленого метастазування. Є дані про значущість неоднорідності вираженості гістіоцитозу синусів. При цьому наголошується, що в разі виявлення гістіоцитозу крайових синусів поліпшуються показники загальної виживаності [41]. Появу фіброзу і гіалінозу синусів пов'язують з ризиком регіонарного та віддаленого метастазування [42].

Натомість такий показник, як гіперплазія світлих центрів лімфоїдних фолікулів трактується неоднозначно. Згідно з даними літератури, фолікулярна гіперплазія спостерігається в 35,5–67,8 % випадків РГЗ [41]. Ліпоматоз регіонарних лімфовузлів при РГЗ за різними даними зустрічається у 30,8–52,0 % спостережень. Вважається, що наявність ліпоматозу є прогностично несприятливою ознакою, оскільки корелює з погіршенням показників загальної виживаності [41].

Раон L. зі співавт. (2006) порівнював механізми лімфогенного і гематогенного метастазування з використанням батьківської лінії клітин MDA-MB-435 і двох метастатичних похідних з неї, LN1 і LV1, отриманих з лімфовузла і метастазу печінки, відповідно. Всі три лінії відтворили метастази в лімфовузлах і легенях при введенні внутрішньовенно і в грудний жир мишей. При цьому клітини MDA-MB-435 і LV1 проявили більшу готовність до міграції, аніж LN1 [43].

Виходячи з цих результатів, можна припустити, що метастази в лімфовузлі можуть розвиватися гематогенним шляхом. Тому не виключено, що при великій кількості уражених метастазами лімфовузлів працює саме такий механізм метастазування, і саме він пов'язаний з ризиком розвитку метастатичного ураження віддалених органів.

У дослідженнях Шкнур G. B. зі співавт. (2004) показано прогностичне значення такої характеристики стану регіонарних лімфатичних вузлів, уражених метастазами, як екстракапсулярна інвазія. Згідно з наведеними даними, екстракапсулярна інвазія спостерігалася частіше у пацієнтів з наявністю 4 і більше уражених метастазами регіонарних лімфовузлів. Крім того, даний показник корелював зі скороченнями термінів безметастатичної виживаності [44].

У доступній літературі визначився дефіцит відомостей про прогностичну значущість загальної кількості лімфатичних вузлів у пацієток з РГЗ без лімфогенних метастазів. Проте Neven H. зі співавт. (2005) показали, що при наявності більш як 18 регіонарних лімфовузлів у хворих без лімфогенних метастазів скорочувалася 5-річна загальна виживаність (70 і 86 %), у порівнянні з пацієнтками, які мають 18 і менше лімфатичних вузлів (92,5 та 98,3 %) [45].

Фактор росту гепатоцитів (HGF або Met), що синтезується фібробластами і відомий ще як чинник розсіювання, посилює інвазивні властивості пухлини [46]. Щодо питання про можливість виділення HGF самими пухлинними клітинами існують різні думки. Деякі науковці визнають таку можливість [47, 48], інші автори — ні [49]. HGF при впливі на пухлинні клітини призводить до зниження рівнів E- і P-кадгеринів, що в свою чергу викликає порушення міжклітинних взаємодій і набуття здатності до інвазії і метастазування.

Пухлинні клітини продукують протеолітичні ферменти металопротеази (ММР), які ведуть до деградації клітинного матриксу, що лежить в основі інвазивного росту і метастазування. Доведено, що TGF β викликає посилення експресії активатора плазміногену та ММР9, яка розщеплює колаген IV типу (базальні мембрани) [50]. ММР-1 і ММР-7 мають фібробластичне

походження. Експресія ММР-7 корелює з розміром пухлини, глибиною інвазії і метастазуванням [51].

Крім того, TGF β стимулює зміну фенотипу фібробластів на міофібробласти, в яких імуногістохімічно визначається актин [52]. Міофібробласти через сигнальну систему N-кадгерину і β -катеніну сприяють інвазії пухлинних клітин у позаклітинний матрикс, судини, периневральний простір [53]. Міофібробласти відрізняються від фібробластів рецептором до FGF10 і більш високою продукцією HGF [54]. Висока проліферативна активність фібробластів у центрі пухлинного вузла інвазивного протокового РГЗ збільшує ризик розвитку метастазів у лімфовузлі та віддалені органи [36].

Макрофаги завдяки продукції активатора плазміногену беруть участь у руйнуванні міжклітинного матриксу та інвазивному рості. Макрофаги і лімфоцити з міжклітинними інтрацелюлярними молекулами виявляються вздовж інвазивного краю пухлини. Крім цього, макрофаги продукують тромбоцитарний ендотеліоклітинний фактор росту, що стимулює ангіогенез [55]. Водночас ті ж макрофаги виділяють фактор некрозу пухлини альфа (ФНПа), що чинить цитотоксичну дію на пухлинні клітини з гіперекспресією Мкс із залученням генів дикого типу і Вах, що індукує апоптоз. Однак у злоякісних новоутворах цей механізм загибелі пухлини часто не діє через мутації р53 [56]. Є дані про те, що макрофаги також виділяють оксид азоту, що збільшує щільність судин у пухлині, підсилює її зростання та інвазивні властивості [55].

У клітинах паренхіми пухлини експресується фактор росту ендотелію судин. Клітини пухлини і ендотелій продукують ангіопоедин-1, який сприяє підвищенню експресії ММР та іра, що в свою чергу веде до лізису базальних мембран судин, росту ендотелію брунькуванням та інвазії судин пухлинними клітинами [57]. Основними джерелами ММР та іра є стромальні клітини (фібробласти, макрофаги, ендотеліоцити). Роль клітин пухлини в продукції ММР є значно меншою.

Існує кореляція між метастатичним потенціалом клітин ліній РГЗ та ектопічною експресією ними ІЛ-8: базальний рівень експресії даного цитокіну істотно вище в метастатичних клітинних лініях у порівнянні з неметастатичними. ІЛ-8 ендотеліальних клітин розглядається як медіатор ангіогенезу і може посилювати неоваскуляризацію пухлини. Ангіогенні властивості ІЛ-8 можуть пояснити кореляцію між ростом і метастатичним потенціалом пухлинних клітин [58, 59].

Вважається, що найчастіше при віддаленому метастазуванні у хворих на РГЗ уражуються кістки, легені та печінка, але у процес можуть залучатися й інші органи [60]. Велике значення має визначення параметрів, за якими прогнозують найімовірнішу локалізацію гематогенних метастазів. Ці параметри різноманітні і охоплюються широким спектром методів досліджень — від звичайної світлової мікроскопії до генетичних технологій.

Інфільтруючий часточковий рак частіше метастазує у шлунково-кишковий тракт і яєчники [61].

У передменопаузальних хворих із низьким рівнем рецепторів до статевих гормонів частіше спостерігають вісцеральні метастази, в той час як у постменопаузальних хворих з високим вмістом цих рецепторів частіше виникає ураження кісток скелета [62, 63].

Параметром, що провіщає метастазування раку грудної залози в кістки, вважається кадгерин, який визначається імуногістохімічним методом. Це маркер остеоміметичного фенотипу, який сприяє диференціюванню мезенхімальних клітин в остеобласти [64]. Остеобластичні властивості має і фактор *endotelin-1* [65]. Кальцій-зв'язуючий білок метастазин (*S100A4*), навпаки, пригнічує остеобластичне диференціювання [64]. Крім того, існують роботи, які вказують на ймовірніше метастазування РГЗ у кістки у хворих з пухлинами, які експресують рецептори до естрогенів [61].

Факторами, що сприяють розвитку метастазів у легенях, вважають систему антиоксидантів (*peroxiredoxins*). Показано, що дані маркери експресуються тільки в клітинах пухлин, що мають метастази в легенях. Вважається, що більш висока експресія антиокиснювальних білків у клітинах РГЗ є критичним фактором, що дає можливість для метастазування в легені [66, 67].

Є дані, що пухлини, які експресують *Her2/neu* і не експресують рецептори до стероїдних гормонів, мають схильність до метастазування в печінку [24].

Позитивна експресія *Her2/neu* у поєднанні з негативною експресією естрогенових гормонів є чинником, що сприяє метастазуванню в головний мозок [24]. Ці відомості про більш часте метастазування в головний мозок пухлин, що характеризуються позитивною експресією *Her2/neu*, мають незалежне підтвердження [68].

Генетичні дослідження дозволили виявити білки, характерні для пухлин, які метастазують в головний мозок. Насамперед, це стрес-індуцибельний протеїн *REDOX* і білки шляхів детоксикації, метаболізму глюкози і ліпідів (*ARFGAP*, *RNF25*, *ENMT2*, *TOPI*, *RNPC2*, *eIF-3*, *MCM4*, *FN 14*, *INHA*) [69, 70].

Визначення експресії генів могло б також використовуватися для передбачення локалізації гематогенних метастазів (в даний час це може бути визначено у мишей). Ідентифікація певних генів для різної локалізації метастазів не тільки покращує розуміння механізмів, які ведуть до поширення пухлин в певні органи, але також могла б визначати нові схеми лікування хворих на рак грудної залози [71].

Ефективність передопераційної терапії може служити крім іншого одним з критеріїв прогнозу при ВНРГЗ. Нечутливість до передопераційної хіміотерапії є фактором поганого прогнозу при РГЗ [72]. Саме морфологічно визначений повний ефект лікування мав значення для прогнозу хвороби, тоді як клінічно визначений ефект і розмір залишкової пухлини суттєво не впливали на прогноз [73].

Ефективність цитотоксичної дії сучасних лікарських препаратів достатньо вивчено в широкомасштабних рандомізованих дослідженнях [74–76]. Тому оцінка змін, яких зазнає антигенний комплекс

пухлинної клітини під дією відповідної індукційної терапії, уявляється перспективною тактикою для вирішення комплексу актуальних діагностичних завдань.

Таким чином, донині залишається актуальним питання про молекулярно-біологічні фактори, що дозволяють робити індивідуальний прогноз перебігу РГЗ. Є відомості про те, що регіонарне метастазування при РГЗ залежить від гістологічної форми пухлини та вираженості інвазивного компонента інфільтруючого раку. До важливих прогностичних факторів відносять біологічну агресивність інфільтруючого раку грудної залози [77–80]. Водночас залишається нез'ясованою прогностична значущість гетерогенності морфологічної структури в інфільтративному компоненті при інфільтруючій формі раку.

Вивчається інформативність показників проліферативної активності, апоптозу, білків міжклітинної адгезії [81–83]. Багатьма авторами показана кореляція між експресією мутантного *p53* і поганим прогнозом захворювання. Виявлено, що визначення експресії *Ki 67* може використовуватися для прогнозу загальної виживаності при РГЗ. Зниження експресії *E-кадгерину* (маркера міжклітинних взаємодій) асоціюють з ризиком віддаленого метастазування. У той же час, у доступній літературі нам не вдалося знайти відомостей про особливості експресії показників проліферативної активності, апоптозу, білків міжклітинної адгезії у різних структурах інфільтративного компонента первинного пухлинного вузла у хворих на вторинно-набряковий рак грудної залози.

В даний час як прогностичний і предикторний фактор при РГЗ використовують комбінацію з рецепторного статусу пухлини та рівня експресії *Her2/neu*. Показано залежність вмісту рецепторів естрогенів і прогестерону від ступеня диференціювання РГЗ, є дані про зв'язок проліферативної активності РГЗ із вмістом *PE* пухлини.

Широко досліджуються паренхіматозно-стромальні відносини при РГЗ, причому слабкий ступінь запальної інфільтрації в пухлинному вузлі асоціюється з несприятливим прогнозом захворювання. Неоднозначно трактується роль макрофагів у механізмах метастазування і в прогнозі захворювання. Проте відомості про прогностичну значущість запальної інфільтрації стромы пухлини в мікрооточенні різних структур інфільтративного компонента при інфільтруючому РГЗ є нечисленними.

Велику увагу приділяють дослідженню стану регіонарних лімфовузлів. При цьому робиться акцент як на сам факт метастатичного ураження, так і на кількість лімфовузлів, уражених метастазами. Проте дослідження морфологічної будови лімфогенних метастазів представлено одиничними роботами.

Часто зміни активності одного білка контролюють кілька біохімічних ланцюгів, критично важливих для клітинної фізіології. Рецептори естрогену та прогестерону і *Her2/neu* забезпечують незалежність від ростових сигналів, посилюють здатність до інвазії і ангіогенну активність пухлини за рахунок синтезу катепсину *D* (протеаза, що сприяє розщепленню

позаклітинного матриксу) і VEGF. Активація PE посилює також синтез Bcl-2, інгібітора апоптозу. Мутації p53 роблять пухлинні клітини нечутливими до сигналів, що блокують поділ та апоптоз клітин, сприяють посиленню ангиогенезу, активуючи синтез VEGF. Тільки об'єднання даних щодо статусу ключових білків, які беруть участь у канцерогенезі, дає уявлення про злоякісний потенціал кожної окремої пухлини.

Слід зазначити, що переважна більшість доступних в літературі фахових робіт містить

оцінку прогностичної значущості якогось окремого молекулярно-біологічного маркера. Але в реальних умовах кожна пухлина характеризується комбінацією процесів, що можуть розцінюватися як сприятливі чи несприятливі прогностичні фактори. Взаємодія різних маркерів та їх сумарна значущість для прогнозу перебігу захворювання залишається недослідженою, отже розробка мультипараметричного підходу має становити важливий напрям наукового пошуку на перетині молекулярної і клітинної біології та експериментальної і клінічної онкології.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Evaluation of treatment-effect heterogeneity using biomarkers measured on a continuous scale: subpopulation treatment effect pattern plot* / A. A. Lazar, B. F. Cole, M. Bonetti, R. D. Gelber // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 28, N 29. — P. 4539–4544.
2. *Duffy M. J. Tumor Markers in Clinical Practice: A Review Focusing on Common Solid Cancers* / M. J. Duffy // *Med. Princ. Pract.* — 2013. — Vol. 22, N 1. — P. 4–11.
3. *Факторы риска возникновения злокачественных новообразований органов репродуктивной системы женщин* / С. Я. Максимов, К. Д. Гусейнов, А. Г. Косников и др. // *Вопросы онкологии.* — 2003. — Т. 49, № 4. — С. 496–498.
4. *Borst P. Cancer drug resistance: pumps, cancer stem cells, quiescence, epithelial to mesenchymal transition, blocked cell death pathways, persists or what?* / P. Borst // *Open Biol.* — 2012. — Vol. 2, N 5. — P. 120066.
5. *Бондарь Г. В. Онкологическая помощь в Украине* / Г. В. Бондарь, Л. Н. Кузнецова // *Журн. НАМН України.* — 2011. — Т. 17, № 1. — С. 26–29.
6. *Заридзе Д. Г. Профилактика рака : рук-во для врачей* / Д. Г. Заридзе. — М. : ИМА-ПРЕСС, 2009. — 224 с.
7. *Prognostic significance of a combined clinicopathologic score for response to primary systemic therapy in locally advanced breast cancer* / P. Bertheau, F. Lerebours, N. Mounier et al. // *Oncol. Rep.* — 2005. — Vol. 14, N 2. — P. 513–520.
8. *Bloom H. J. G. Histological grading and prognosis in breast cancer. A study of 1049 cases, of which 359 have been followed 15 years* / H. J. G. Bloom, W. W. Richardson // *Br. J. Cancer.* — 1957. — Vol. 11. — P. 359–377.
9. *Алиева С. К.-К. Клиническое значение фактора роста эндотелия сосудов при раке молочной железы : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.14* / Алиева Севиндж Камил кызы ; Госэ учреждение «Российский онкологический научный центр РАМН». — М., 2003. — 23 с.
10. *Роль эпителиальных антигенов в диагностике и стадировании рака молочной железы* / Е. В. Артамонова, Н. Н. Тулицын, З. Г. Кадагидзе и др. // *Архив патологии.* — 2002. — № 6. — С. 13–15.
11. *Assessment of tumor angiogenesis in invasive breast carcinomas: absence of correlation with prognosis and pathological factors* / V. Fridman, C. Humblet, K. Bonjean, J. Boniver // *Virchows Archiv.* — 2000. — Vol. 437, N 6. — P. 611–617.
12. *Cyclin D1, retinoblastoma, p53, and Her2/neu protein expression in preinvasive breast pathologies: correlation with vascularity* / S. C. Heffelfinger, R. Yassin, M. A. Miller, E. E. Lower // *Pathobiology.* — 2000. — Vol. 68. — P. 129–136.
13. *Ryska A. Immunohistochemick studie Angiogeneze* / A. Ryska, E. Novorkova, Z. Skrabkova // *Cesk. Patol.* — 2001. — Vol. 37. — P. 91–98.
14. *Голубев О. А. Морфометрические и иммуногистохимические маркеры прогрессии рака молочной железы* / О. А. Голубев, С. Ю. Абросимов, О. А. Шистерова // *Архив патологии.* — 2001. — № 4. — С. 57–60.
15. *Different patterns of inflammation and prognosis in invasive carcinoma of the breast* / A. H. Lee, C. E. Gillett, K. Ryder et al. // *Histopathology.* — 2006. — Vol. 48. — P. 692–701.
16. *Estrogen receptor-negative breast carcinomas: a review morphology and immunophenotypical analysis* / T. C. Putti, D. M. A. El-Rehim, E. A. Rakha et al. // *Modern Pathology.* — 2005. — Vol. 18. — P. 26–35.
17. *Берштейн Л. М. Возраст, факторы внешней среды и гормональный канцерогенез* / Л. М. Берштейн // *Вопросы онкологии.* — 2001. — Т. 47, № 2. — С. 148–155.
18. *Рак в Україні, 2013–2014. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби* / уклад.: З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, Ю. Й. Михайлович та ін. // *Бюл. нац. канцер-реєстру України.* — Київ, 2015. — № 16. — 120 с.
19. *GSTP1 expression predicts poor pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in ER-negative breast cancer* / T. Miyake et al. // *Cancer. Sci.* — 2012. — Vol. 103, N 5. — P. 913–920.
20. *Разработка подходов к выбору гормонотерапии при раке молочной железы* / В. Е. Чешук, А. Я. Яремчук, Е. В. Ковальчук и др. // *Онкология.* — 2002. — Т. 4, № 2. — С. 99–102.
21. *Семиглазов В. Ф. Стандарты адьювантой эндокринотерапии рака молочной железы : матер. 10-й Международной конференции в Сан-Галлене, Швейцария, 2007* / В. Ф. Семиглазов, В. В. Семиглазов // *Опухоли женской репродуктивной системы.* — 2008. — № 1. — С. 5–10.
22. *Глухова Е. И. Экспрессия белков, контролирующих апоптоз, при раке молочной железы : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.14* / Глухова Елена Игоревна ; Рос. онкол. науч. центр им. Н. Н. Блохина РАМН. — М., 2003. — 23 с.
23. *Predictive value of conventional immuno-histochemical biomarkers in breast cancer* / F. Acevedo, M. Camus, C. Vial et al. // *Rev. Med. Chil.* — 2015. — Vol. 143, N 6. — P. 724–732.
24. *Breast cancer with HER2/neu over-expression — are we dealing with a heterogeneous disease?* / S. Paluch-Shimon, R. Catane, N. Ben-Baruch et al. // *Eur. J. Cancer.* — 2006. — Vol. 4. — P. 164–167.

25. *Patient Characteristics And Treatment Patterns In Er+/Her2- Metastatic Breast Cancer In The Uk: Results From A Retrospective Medical Record Review / S. Kurosky, D. Mitra, G. Zanotti, J. A. Kaye et al. // Value Health. — 2015. — Vol. 18, N 7. — P. 492.*
26. *Мазурик В. К. Проблемы радиобиологии и белок p53 / В. К. Мазурик, Б. Б. Мороз // Радиационная биология. Радиэкология. — 2001. — Т. 41, № 5. — С. 548–572.*
27. *Кадагидзе З. Г. Основные опухолевые маркеры / З. Г. Кадагидзе, В. М. Шелепова // Пробл. клин. медицины. — 2008. — № 2. — С. 10–17.*
28. *Первый В. С. Онкомаркеры. Клинико-диагностический справочник / В. С. Первый, В. Ф. Сухой. — Изд-во : Феникс, Сер. Медицина, 2012. — 126 с.*
29. *Жукова Л. Г. Влияние экспрессии молекулярно-биологических и биохимических маркеров в ткани опухоли на результаты неoadъювантной химиотерапии при местно-распространенном раке молочной железы : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л. Г. Жукова. — М., 2002. — 25 с.*
30. *Экспрессия VEGFR1 (FLT1) и VEGFR2 (FLK1/KDR) при местнораспространенном раке молочной железы / М. И. Лукашина, Л. Г. Жукова, В. Д. Ермилова, А. Ю. Барышников // Мед. иммунология. — 2003. — Т. 5, № 3–4. — С. 358.*
31. *Жукова Л. Г. Экспрессия рецепторов VEGF FLT1 и FLK1 на опухолевых клетках — новый фактор прогноза при местно-распространенном раке молочной железы / Л. Г. Жукова, Н. В. Жуков, М. Р. Личиницер // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. — 2003. — Т. 135, № 5. — С. 562–565.*
32. *Elevated serum levels of vascular endothelial growth factor are associated with tumor-associated macrophages in primary breast cancer / L. Vicioso, F. J. Gonzalez, M. Alvarez et al. // Am. J. Clin. Pathol. — 2006. — Vol. 125. — P. 111–118.*
33. *Macrophage infiltration and its prognostic implications in breast cancer : The relationship with VEGF expression and microvessel density / S. Tsutsui, K. Yasuda, K. Suzuki et al. // Oncol. Rep. — 2005. — Vol. 14, N 2. — P. 425–431.*
34. *Топурия И. В. Гистологический и ультраструктурный анализ инфильтративных опухолей молочной железы человека / И. В. Топурия, Н. Т. Райхлин // Архив патологии. — 1983. — Т. 45, № 6. — С. 39–46.*
35. *The Influence of Host Factors on the Prognosis of Breast Cancer: Stroma and Immune Cell Components as Cancer Biomarkers / T. Karn, L. Pusztai, A. Rody et al. // Curr. Cancer Drug. Targets. — 2015. — Vol. 15, N 8. — P. 652–664.*
36. *Proliferative Activity of Intratumoral Fibroblasts Is Closely Correlated with Lymph Node and Distant Organ Metastases of Invasive Ductal Carcinoma of the Breast / T. Hasebe, S. Sasaki, S. Imoto, A. Ochiai // Am. J. Pathol. — 2001. — Vol. 156. — P. 1701–1710.*
37. *Stromal mast cells in invasive breast cancer are a marker of favourable prognosis: a study of 4,444 cases / A. Rajput, D. Turbin, M. Cheang et al. // Breast Cancer Res. Treat. — 2008. — Vol. 107, N 2. — P. 249–257.*
38. *Predictors of recurrence after breast conservation treatment in 1668 women / V. Parmar, R. A. Badwe, R. Hawaldar et al. // The Breast. — 2005. — Vol. 14, Suppl. 1. — P. S29.*
39. *Singletary S. E. Breast Cancer Staging: Working With the Sixth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual / S. E. Singletary, J. X. Connolly // CA Cancer J. Clin. — 2006. — Vol. 56, N 1. — P. 37–47.*
40. *Tumor characteristics of breast cancer in predicting axillary lymph node metastasis / H. S. Tseng, L. S. Chen, S. J. Kuo et al. // Med. Sci. Monit. — 2014. — Vol. 20. — P. 1155–1161.*
41. *Портной С. М. Рак молочной железы (факторы прогноза и лечение) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.14 / Портной Сергей Михайлович ; НИИ клинической онкологии. — М., 1997. — 40 с.*
42. *Иммунология и иммунотерапия опухолей молочной железы / Ю. А. Гриневич, Л. Я. Каменец, Б. Т. Билынский, В. И. Лобода. — Киев : Здоровья, 1990. — 173 с.*
43. *Paon L. In vitro models of breast cancer lymph node metastasis / L. Paon, S. A. Eccles // Eur. J. Cancer. — 2006. — Vol. 4. — P. 169.*
44. *The importance of extracapsular extension of axillary lymph node metastases in breast cancer / G. B. Ilknur, A. Hilmi, C. Tulay et al. // Tumori. — 2004. — Vol. 90, N 1. — P. 107–111.*
45. *The proportion of women receiving adjuvant systemic therapy for breast cancer and the impact of a protocol adjuvant / P. Neven, H. J. Huang, R. Paridaens et al. // The Breast. — 2005. — Vol. 14, Suppl. 1. — P. S36–S37.*
46. *Murakami N. Influence of hepatocyte growth factor secreted from fibroblasts on the growth and invasion of scirrhous gastric cancer / N. Murakami, K. Koufujii, K. Shirouzu // Int. Surg. — 2001. — Vol. 86, N 3. — P. 151–157.*
47. *Reduced HGF expression in subcutaneous CT26 tumor genetically modified to secrete NK4 and its possible relation with antitumor effects / T. Kubota, H. Fujiwara, H. Amaike et al. // Cancer Sci. — 2004. — Vol. 95, N 4. — P. 321–327.*
48. *Absence of mutations in the kinase domain of the Met gene and frequent expression of Met and HGF/SF protein in primary gastric carcinomas / W. S. Park, R. R. Oh, Y. S. Kim et al. // APMIS. — 2000. — Vol. 108, N 3. — P. 195–200.*
49. *Changavi A. A. Epidermal Growth Factor Receptor Expression in Triple Negative and Nontriple Negative Breast Carcinomas / A. A. Changavi, A. Shashikala, A. S. Ramji // J. Lab. Physicians. — 2015. — Vol. 7, N 2. — P. 79–83.*
50. *Interferon-gamma suppresses transforming growth factor- beta-induced invasion of gastric carcinoma cells through cross-talk of Smad pathway in a three-dimensional culture model / H. Kuga, T. Morisaki, K. Nakamura et al. // Oncogene. — 2003. — Vol. 22, N 49. — P. 7838–7847.*
51. *Prognostic significance of matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) expression at the invasive front in gastric carcinoma / X. P. Liu, S. Kawauchi, A. Oga et al. // Jpn. J. Cancer Res. — 2002. — Vol. 93, N 3. — P. 291–295.*
52. *Tumour-derived TGF-beta1 modulates myofibroblast differentiation and promotes HGF/SF-dependent" invasion of squamous carcinoma cells / M. P. Lewis, K. A. Lygoe, M. L. Nystrom et al. // Br. J. Cancer. — 2004. — Vol. 90, N 4. — P. 822–832.*
53. *Wever O. De. Role of tissue stroma in cancer cell invasion / O. de Wever, M. Mareel // J. Pathol. — 2003. — Vol 200, N 4. — P. 429–447.*

54. *Stromal cell heterogeneity in fibroblast growth factor-mediated stromal-epithelial cell cross-talk in premalignant prostate tumors* / X. Wu, C. Jin, F. Wang et al. // *Cancer Res.* — 2003. — Vol. 63, N 16. — P. 4936–4944.
55. *Ohta M. Monocyte chemoattractant protein-1 expression correlates with macrophage infiltration and tumor vascularity in human gastric carcinomas* / M. Ohta, Y. Kitadai, S. Tanaka // *Int. J. Oncol.* — 2003. — Vol. 22, N 4. — P. 773–778.
56. *Macrophages in tumor-draining lymph node with different characteristics induce T-cell apoptosis in patients with advanced stage-gastric cancer* / A. Takahashi, K. Kono, F. Ichihara et al. // *Int. J. Cancer.* — 2003. — Vol. 104, N 4. — P. 393–399.
57. *The origin of vimentin expression in invasive breast cancer: epithelial-mesenchymal transition, myoepithelial histogenesis or histogenesis from progenitor cells with bilinear differentiation potential?* / E. E. Korsching, J. Packeisen, C. Liedtke et al. // *J. Pathol.* — 2005. — Vol. 206, N 4. — P. 451–457.
58. *Potential Role for Interleukin-8 in the Metastatic Phenotype of Carcinoma Cells* / J. E. de Larco, B. R. Wuertz, K. A. Rosner et al. // *Am. J. Pathol.* — 2001. — Vol. 158, N 2. — P. 639–646.
59. *Rak J. Reciprocal paracrine interactions between tumour cells and endothelial cells: the “angiogenesis progression” hypothesis* / J. Rak, J. Filmus, R. S. Kerbel // *Eur. J. Cancer.* — 1996. — Vol. 32A, N 14. — P. 2438–2450.
60. *Cristofanilli M. Circulating tumor cells, Disease Progression, and Survival in Metastatic Breast Cancer* / M. Cristofanilli, G. Budd, M. Ellis // *New Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 351. — P. 781–791.
61. *Weigelt B. Breast cancer metastasis: markers and models* / B. Weigelt, J. L. Peterse, L. J. van't Veer // *Nat. Rev. Cancer.* — 2005. — Vol. 5, N 8. — P. 591–602.
62. *Body J.-J. Bone metastases in breast cancer* / J.-J. Body // *Eur. J. Cancer.* — 2006. — Vol. 4, N 2. — P. 20.
63. *Epithelial Cells in Bone Marrow of Breast Cancer Patients at time of Primary Surgery: Clinical Outcome During Long-Term Follow-Up* / G. Gebauer, T. Fehm, E. Merkle et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19, N 16. — P. 3669–3674.
64. *Transcriptome analysis reveals an osteomimetic phenotype for human bone metastatic breast cancer cells* / A. Bellahcene, R. Bachelier, C. Detry et al. // *Eur. J. Cancer.* — 2006. — Vol. 4. — P. 163.
65. *Mundy G. R. Endothelin-1 and osteoblastic metastasis* / G. R. Mundy // *PNAS.* — 2003. — Vol. 100, N 19. — P. 10588–10589.
66. *Baltziskueta E. Redox regulation of Prx II and Prx III in breast cancer metastasis to lung* / E. Baltziskueta, V. Stresing, Sierra // *Eur. J. Cancer.* — 2006. — Vol. 4. — P. 170.
67. *Lung metastasis genes couple breast tumor size and metastatic spread* / A. J. Minn, G. P. Gupta, D. Padua et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2007. — Vol. 104, N 16. — P. 6740–6745.
68. *Breast cancer metastasis to the Central Nervous System* / R. J. Weil, D. C. Palmieri, J. E. Bronder et al. // *Am. J. Pathol.* — 2005. — Vol. 167. — P. 913–920.
69. *Biological functions of brain metastasis from breast cancer* / R. Sanz, B. Martin, R. Aragues et al. // *Eur. J. Cancer.* — 2006. — Vol. 4. — P. 165.
70. *Breast cancer with brain metastases: clinicopathologic features, survival, and paired biomarker analysis* / Q. Shen, A. A. Sahin, K. R. Hess, D. Suki et al. // *Oncologist.* — 2015. — Vol. 20, N 5. — P. 466–473.
71. *Systemic breast cancer progression* / O. Schmidt-Kittler, T. Ragg, A. Daskalakis et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2003. — Vol. 100. — P. 773–777.
72. *Prognostic significance of a complete pathological response after induction chemotherapy in operable breast cancer* / P. Chollet, S. Amat, H. Cure et al. // *Br. J. Cancer.* — 2002. — Vol. 86, N 7. — P. 1041–1046.
73. *Evaluation of the response to treatment of solid tumours — a consensus statement of the International Cancer Imaging Society* / J. E. Husband, L. H. Schwartz, J. Spencer et al. // *Br. J. Cancer.* — 2004. — Vol. 90, N 12. — P. 2256–2260.
74. *Chabner B. A. Cancer chemotherapy and biotherapy: Principles and practice* / B. A. Chabner, D. L. Longo. — 3 ed. — Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2001. — 1152 p.
75. *Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer* / M. J. Hassett, A. J. O'Malley, J. R. Pakes et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2006. — Vol. 98, N 16. — P. 1108–1117.
76. *Munro A. F. Targeting anthracyclines in early breast cancer: new candidate predictive biomarkers emerge* / A. F. Munro, D. A. Cameron, J. M. Bartlett // *Oncogene.* — 2010. — Vol. 29, N 38. — P. 5231–5240.
77. *Predictive immunohistochemical biomarkers in the context of neoadjuvant therapy for breast cancer* / D. Generali, W. F. Symmans, A. Berruti, S. B. Fox // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* — 2011. — Vol. 43. — P. 99–102.
78. *Gillet J. P. Mechanisms of multidrug resistance in cancer* / J. P. Gillet, M. M. Gottesman. // *Methods Mol. Biol.* — 2010. — Vol. 596. — P. 47–76.
79. *Clinical and radiologic assessments to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy* / A. F. Schott, M. A. Roubidoux, M. A. Helvie et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2005. — Vol. 92, N 3. — P. 231–238.
80. *New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)* / E. A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts et al. // *Eur. J. Cancer.* — 2009. — Vol. 45, N 2. — P. 228–247.
81. *Early changes in apoptosis and proliferation following primary chemotherapy for breast cancer* / C. D. Archer, M. Parton, I. E. Smith et al. // *Br. J. Cancer.* — 2003. — Vol. 89, N 6. — P. 1035–1041.
82. *Apoptosis and proliferation as predictors of chemotherapy response in patients with breast carcinoma* / J. Chang, M. Ormerod, T. J. Powles et al. // *Cancer.* — 2000. — Vol. 89, N 11. — P. 2145–2152.
83. *Prospective comparison of clinical and genomic multivariate predictors of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer* / J. K. Lee, C. Coutant, Y. C. Kim et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2010. — Vol. 16, N 2. — P. 711–718.

Стаття надійшла до редакції 14.03.2016.

А. Н. БЕЛЫЙ^{1,2}, В. А. ВИННИКОВ¹, Н. В. КРАСНОСЕЛЬСКИЙ^{1,2}, Н. А. МИТЯЕВА¹

¹ ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

² Харьковский национальный медицинский университет

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В обзоре приведены современные взгляды на прогностический и предикторный маркерный анализ течения заболевания, возможные варианты прогрессии заболевания при местнораспространенном раке грудной железы. Рассмотрены клинико-морфологические маркеры, сывороточные, иммуногистохимические, генетические. Проведен анализ литературы о значении стромы опухоли, макрофагов, состоянии регионарных лимфоузлов при прогнозе общей и безрецидивной выживаемости. Проводятся параллели между значением некоторых маркеров и возможными путями метастазирования.

Ключевые слова: местнораспространенный рак грудной железы, молекулярно-биологические маркеры, иммуногистохимическое исследование, метастазирование.

A. N. BELIY^{1,2}, V. A. VINNIKOV¹, N. V. KRASNOSELSKIY^{1,2}, N. A. MITRYAEVA¹

¹ SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

² Kharkiv National Medical University

PROSPECTS OF APPLICATION OF MOLECULAR BIOLOGICAL MARKERS IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER

The review contains current opinions on prognostic and predictive marker analysis of the disease, possible progression of the locally advanced breast cancer. Clinical-morphological, serum, immunohistochemical and genetic markers are discussed. The analysis of literature on the importance of tumor stroma, macrophages, condition of regional lymph nodes in predicting of overall and relapse-free survival is performed. Parallels between the significance of certain markers and possible ways of metastasis are given.

Keywords: locally advanced breast cancer, molecular biological markers, immunohistochemistry, metastasis.

Контактна інформація:

Білий Олександр Миколайович

старший науковий співробітник відділення онкохірургії ДУ ІМП НАМН України

вул. Пушкінська, 82, м. Харків, 61024, Україна

тел.: +38 (067) 280-73-89

e-mail: abely@ukr.net