

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОПУХОЛИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. О. Хоров, К. Н. Угляница, А. К. Гриб

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В статье представлена клиническая, морфологическая и молекулярно-генетическая оценка результатов лечения пациенток с местно-распространенным раком молочной железы с применением неоадъювантной полихимиотерапии и сочетанного использования неоадъювантной полихимиотерапии и внутривенного лазерного облучения крови.

Ключевые слова: местно-распространенный рак молочной железы, иммуногистохимия, неоадъювантная полихимиотерапия, внутривенное лазерное облучение крови.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической патологии во всем мире в том числе и в Республике Беларусь [3], оставаясь по-прежнему актуальной проблемой современной медицины. Среди всех пациенток с РМЖ следует выделить случаи местно-распространенного рака молочной железы (МРМЖ), относящиеся к IIВ-III (T2-4N0-3M0) стадиям заболевания. Эти пациентки имеют изначально сомнительный прогноз излечения, высокий риск рецидива и прогрессирования заболевания. В силу распространенности злокачественного процесса лечение данных пациенток в большинстве клинических ситуаций начинают с системного воздействия “ неоадъювантной полихимиотерапии (НПХТ) [7].

Бурное развитие науки о биологии злокачественной опухоли дало клиницистам информацию о широком спектре значимых показателей, которые позволяют индивидуализировать лечение и тем самым улучшить его результаты [20]. В плане выбора варианта лечения и оценки прогноза важное значение имеют некоторые молекулярно-генетические параметры опухоли, среди которых, прежде всего, следует выделить гормональный статус опухоли (ER/PR), HER-2/neu, p53, Bcl-2, Ki-67.

Исследование ER/PR-статуса клеток РМЖ выполняется иммуногистохимическим методом с целью определения показаний для гормонотерапии [22]. Вместе с тем, имеются сообщения и о предсказывающем значении рецепторов гормонов в отношении НПХТ. Так, при неоадъювантном применении антрациклинов и таксанов у пациенток с РМЖ с ER (-) чаще регистрируется полный морфологический регресс [16]. Интересны и противоречивы результаты исследований по изменению гормонального статуса опухоли под влиянием химиотерапии. Так, Lee S.H. и соавторы [23] показали, что в 61% случаев после НПХТ изменяется статус ER/PR. Напротив, Arens N. и соавторы [9] не описывают изменений ER/PR до и после лечения, а Kasami M. и соавторы [10] обнаружили изменения только в экспрессии прогестероновых рецепторов в опухоли под воздействием НПХТ.

Известно, что в регуляции пролиферации клеток РМЖ участвует эпидермальный фактор роста, представленный семейством тирозинкиназных рецепторов, среди которых необходимо выделить онкоген HER-2/neu [11]. При гиперэкспрессии HER-2/neu создаются условия для активации процессов неконтролируемой клеточной пролиферации, что сопряжено с ускоренным ростом опу-

холи и склонностью к инфильтративному росту, раннему метастазированию, высокому риску рецидива, укорочению сроков общей и безрецидивной выживаемости и свидетельствует об агрессивном течении заболевания [13]. Именно поэтому современные стандарты рекомендуют оценивать HER-2/neu, уровень которого может быть высоким и в первичной опухоли, и в лимфогенных метастазах.

Несомненна роль HER-2/neu, как важного предиктора чувствительности к полихимиотерапии (ПХТ) и эндокринной терапии. Анализ накопленных данных показывает, что гиперэкспрессия HER-2/neu сопровождается резистентностью опухолевых клеток ко многим химиопрепаратам [18]. Поэтому в настоящее время пациентам с HER-2/neu положительным статусом опухоли рекомендуются более интенсивные режимы ПХТ [12]. При этом в литературе приводятся различные данные о влиянии НПХТ на уровень HER-2/neu в опухоли. Так, Piper G.L. и соавторы [17] изменения в экспрессии маркера зарегистрировали в 25,7% образцов опухоли после индукционной полихимиотерапии. Arens N. и соавторы [9] не обнаружили изменений в экспрессии рецептора HER-2/neu после НПХТ.

Ген p53 играет роль «стража генома», распознавая и исправляя ошибки, возникающие в ходе репликации ДНК. При активации нормального гена p53 изменяется уровень экспрессии более 100 генов, ведущих к индукции апоптоза, остановке клеточного цикла, подавлению ангиогенеза, изменению морфологии и миграции клеток [2]. Мутации p53 формируют устойчивость у опухолевых клеток к воздействию ионизирующего излучения и полихимиотерапии, канцерцидный эффект которых реализуется через апоптоз. Показано, что гиперэкспрессия p53 в опухоли отрицательно влияет на эффективность полихимиотерапии РМЖ антрациклинами [19].

Нарушение процессов апоптоза связано с изменением экспрессии онкогена Bcl-2, который подавляет вызываемый p53 апоптоз [23]. Данные исследований относительно уровня Bcl-2 при РМЖ противоречивы. В одних показано, что гиперэкспрессия Bcl-2 связана с благоприятным прогнозом РМЖ и является независимым показателем лучшей безрецидивной и общей выживаемости при метастазах в лимфоузлы [19]. В других гиперэкспрессия Bcl-2 может быть причиной лекарственной устойчивости к различным химиопрепаратам. Существуют также данные, показывающие, что гиперэкспрес-

сия гена Bcl-2 может рассматриваться как плохой прогностический признак при ряде новообразований [2].

Важнейшим показателем биологического поведения злокачественной опухоли является также пролиферативная активность ее клеточных элементов. Величина пролиферативного пула клеток опухоли оценивается иммуногистохимическим методом по маркеру пролиферации – антигену Ki-67. Установлено, что положительная реакция на данный антиген четко коррелирует со степенью злокачественности опухоли и имеет обратные отношения с уровнем рецепторов эстрогена и прогестерона, а также является предсказательным фактором для химиолучевой терапии [24].

Несмотря на успехи в комплексной терапии РМЖ, для улучшения результатов лечения продолжается поиск новых возможных вариантов специальной терапии. В этом плане при лучевой и химиотерапии для уменьшения доз и кратности воздействий, повышения эффективности лечения достаточно широко используются различные способы модификации. Нами в качестве модификатора цитотоксического действия химиопрепаратов у пациенток с МРМЖ предложено сочетанное использование НПХТ и внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) [4].

Целью исследования было изучение некоторых молекулярно-генетических показателей в опухоли у пациенток с МРМЖ и их взаимосвязь с результатами применения для лечения НПХТ и НПХТ в сочетании с ВЛОК.

Материалы и методы

В период 2009–2012 гг. проведены проспективные рандомизированные исследования по лечению 105 первичных пациенток с МРМЖ, которым в силу распространенности опухолевого процесса (T2-4N0-3M0) на первом этапе была показана НПХТ.

В зависимости от варианта лечения все пациентки были разделены на две группы. Пациенткам обеих групп проводились курсы однотипной НПХТ по схеме САФ с интервалом 3 недели. В группе сравнения (52 пациентки) проводилась только НПХТ. В основной группе (53 пациентки) при каждом курсе НПХТ применялось ВЛОК на аппарате для лазеротерапии «Люзар–МП» (красная область спектра, мощность на выходе 2 мВт, длина волны 0,67 мкм) ежедневно одноразовым световодом (экспозиция 30 мин., всего 5 процедур). Оперативное лечение выполнено с интервалом в 3 недели после окончания последнего курса лечения. Клинические результаты лечения оценивали суммарно по критериям ВОЗ (Турин, 1978). По результатам клинической эффективности в группе сравнения у 6 пациенток зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса на фоне лечения, в основной группе прогрессирование наступило у 4 пациенток. В связи с этим данные пациентки не оперированы и были переведены на индивидуальные схемы терапии.

Морфологические исследования удаленной опухоли выполнены в 49 случаях в основной группе и в 46 случаях – в группе сравнения (исключены пациентки с прогрессированием опухолевого процесса). Проводились оценка и сравнение гистологических препаратов опухоли из трепанобиоптатов (биопсия выполнена до начала лечения) и непосредственно из удаленной опухоли. Изучена степень посттерапевтических изменений (ПТИ) в опухолевой ткани по методике Г.А. Лавниковой [6].

Имуногистохимические исследования выполнялись на парафиновых срезах опухоли толщиной 5 микрон, которые помещались на предметные стекла, покрытые L-

полилизинном. Срезы в вертикальном положении сушили 18 часов при комнатной температуре, затем переносились в термостат на 30 минут при 60°C. После депарафинизации в ксилоле (в батарее из 3 емкостей по 3 минуты в каждой) и обработки этиловым спиртом (в батарее из 3 емкостей по 3 минуты в каждой) предметные стекла со срезами переносились в цитратный буфер pH 6,0 и помещались в водяную баню при 98°C на 30 минут. Для блокирования эндогенной пероксидазы срезы обрабатывались 3% перекисью водорода в течение 5 минут. Затем на препараты наносились первичные антитела в стандартном разведении и срезы инкубировались в течение 30 минут при комнатной температуре. В качестве визуализирующей системы использовали комплекс вторичных антител EnVision фирмы «DAKO» с диамибензидином. После экспозиции с антителами срезы промывали проточной водой, докрашивали гематоксилином и заключали в полистирол. Рецепторы эстрогенов в опухоли выявляли непосредственной иммунопероксидазной реакцией, прогестерона моноклональными антителами («DAKO»), Her-2/neu-рецепторы двухступенчатым иммунопероксидазным методом с моноклональными антителами «DAKO» (клон с-erbB-2). Для визуализации и оценки уровня гормонов и Her-2/neu-рецепторов по 3-балльной шкале использовали систему En-VISION с диамибензидином. Уровень Ki-67 и p53 в опухоли оценивали как отношение клеток, экспрессирующих этот антиген, к общему количеству подсчитанных клеток, выраженное в процентах. Уровень Bcl-2 оценивали полуколичественно (в баллах): 0 – отсутствие экспрессии, 1 балл - слабо выраженная, 2 балла - умеренно, и 3 балла - сильно выраженная экспрессия гена.

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием программного обеспечения STATISTICA for Windows, версия 7,0 (StatSoft, Inc.), достоверность показателей и различий рассматриваемых выборок производилась при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительный анализ исследуемых групп пациенток по возрасту (основная группа – 53,9±9,9 лет, группа сравнения – 53,2±8,9 лет), стадии заболевания, степени дифференцировки и гистологической структуре опухолей показал их сопоставимость (таблица 1).

Таблица 1 - Характеристика групп пациенток по основным параметрам

Показатель		НПХТ		НПХТ + ВЛОК	
		Абс.	%	Абс.	%
Клиническая стадия до начала лечения	Шб	20	38,5	16	30,2
	Ша	18	34,6	19	35,8
	Шб	13	25,0	17	32,1
	Шс	1	1,9	1	1,9
Степень дифференцировки опухоли	G2	30	57,7	27	50,9
	G3	19	36,5	24	45,3
	G4	3	5,8	2	3,8
Гистологический тип	Протоковый	29	55,8	33	62,3
	Дольковый	18	34,6	14	26,4
	Редкие формы	5	9,6	6	11,3

Клиническая оценка эффективности лечения показала, что полный регресс опухоли в группе сравнения выявлен у 7 пациенток (13,5%), в основной – у 13 (24,5%). Частичная регрессия опухоли в группе сравнения зарегистрирована у 22 пациенток (42,3%), и в основной – у 27 (50,9%), стабилизация процесса была у 17 (32,7%) и 9 пациенток (17,0%), соответственно. Прогрессирование опу-

холевого роста во время лечения наблюдалось у 6 (11,5%) пациенток группы сравнения и у 4 (7,5%) - в основной. В целом объективный ответ (сумма полной и частичной регрессии опухоли) при использовании только НПХТ составил 55,8%, а при НПХТ совместно с ВЛОК – 75,5% ($p < 0,005$).

Степень выраженности ПТИ изучена в 46 послеоперационных препаратах группы сравнения и в 49 - основной группы. В группе сравнения у 2 пациенток (4,3%) морфологических проявлений ПТИ не отмечено (0 степень), изменения I степени наблюдались у 10 (21,8%), II степени — у 16 (34,8%), III — у 16 (34,8%) и IV — у 2 (4,3%) пациенток. В основной группе у 1 пациентки (2%) проявлений ПТИ не было (0 степень), ПТИ I степени наблюдался у 7 (14,3%), II — у 9 (18,4%), III — у 22 (44,9%) и IV — у 10 (20,4%) пациенток.

Результаты иммуногистохимической оценки рецепторов эстрогена и прогестерона, Her-2/neu-рецепторов, уровней маркеров Ki-67, p53 и Bcl-2 в опухолях у пациенток обеих групп представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2 - Показатели гормонального статуса и Her2/neu в опухолях пациенток с МРМЖ до и после применения различных вариантов лечения

Группа	Оценка ИГХ-маркера	Гормональный статус				Экспрессия Her2/neu			
		ER+, PR+	ER+, PR-	ER-, PR+	ER-, PR-	0	+	++	+++
		Абс. число/процент	Абс. число/процент	Абс. число/процент	Абс. число/процент	Абс. число/процент	Абс. число/процент	Абс. число/процент	Абс. число/процент
Сравнения	До лечения	13/29,5	7/15,9	8/18,2	16/36,4	14/31,8	13/29,5	7/15,9	10/22,7
	После лечения	5/11,4	1/2,3	2/4,5	36/81,8	15/34,1	12/27,3	7/15,9	10/22,7
Основная	До лечения	15/38,5	7/7,9	2/5,1	15/38,5	13/33,3	11/28,2	5/12,8	10/25,6
	После лечения	7/17,9	1/2,6	1/2,6	30/76,9	13/33,3	11/28,2	4/10,2	11/28,2

Таблица 3 - Экспрессия Bcl-2, P53, Ki-67 в опухолях пациенток с МРМЖ до и после применения различных вариантов лечения

Группа	Оценка ИГХ-маркера	Bcl-2				P53				Ki-67 (средний уровень)
		0	1	2	3	0	слабая	умеренная	сильная	
		Абс. число/процент	Абс. число/процент	Абс. число/процент	Абс. число/процент	Абс. число/процент	Абс. число/процент	Абс. число/процент	Абс. число/процент	
Сравнения	До лечения	15/34	16/36,4	8/18,2	5/11,4	14/31,8	12/27,3	10/22,7	8/18,2	42,5±2,9
	После лечения	16/36,4	17/38,6	7/15,9	4/9,1	16/36,4	12/27,3	9/20,4	7/15,9	34,6±2,9
Основная	До лечения	11/28,2	15/38,5	8/20,5	5/12,8	14/35,9	11/28,2	8/20,5	6/15,4	41,2±2,6
	После лечения	13/33,3	15/38,5	8/20,5	3/7,7	15/38,5	12/30,8	7/17,9	5/12,8	14,2±4,2

Следует отметить, что в случаях с ПТИ IV степени определение молекулярного статуса опухоли невозможно из-за отсутствия опухолевых клеток в срезах, так как вследствие лечебного патоморфоза наблюдались сложные для оценки артефакты в виде очагов склероза, фиброза и некротизированной ткани. Поэтому исследование опухолей в группе сравнения выполнено в 44 случаях, и в основной - в 39.

Определение показателей гормонального статуса опухолей до начала лечения показало (таблица 2), что у пациенток в обеих группах преобладали случаи с ER-, PR- статусом опухоли (36,4% и 38,5%). Предоперационная НПХТ в группе сравнения привела к уменьшению ER+, PR+ опухолей (с 29,5% до 11,4%, $p < 0,05$) и увеличе-

нию случаев ER-, PR- статуса (с 36,4% до 81,8%, $p < 0,05$). Похожая динамика наблюдалась в группе пациенток после НПХТ в сочетании с ВЛОК, где также выявлено статистически значимое снижение рецептор-положительных опухолей (с 38,5% до 17,9%, $p < 0,05$) и увеличение числа рецептор-отрицательных (с 38,5% до 76,9%, $p < 0,05$). Надо отметить, что два случая с полной морфологической регрессией в группе сравнения имели ER+, PR+ и ER-, PR- статус, а 10 случаев основной группы с ПТИ IV степени до начала лечения были представлены ER+, PR+ – 3 наблюдения, ER+, PR- – 1, ER-, PR+ – 1 и ER-, PR- – 5.

При оценке экспрессии белка Her2/neu в опухолевой ткани пациенток обеих групп установлено, что частота гиперэкспрессии до начала лечения среди 44 пациенток группы сравнения составила 22,7%, среди 39 в основной группе – 25,6% (таблица 2). Нами установлена корреляция между гиперэкспрессией Her2/neu и отрицательным гормонрецепторным статусом опухоли. Так, гиперэкспрессия Her2/neu достоверно чаще наблюдалась в случаях полного ER и PR негатива, что может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе заболевания. Статус Her2/neu опухоли после проведенного лечения у пациенток обеих групп значимо не изменялся ($p > 0,05$).

В литературе, как правило, принято разделять данные по уровню Bcl-2 на две группы: с отсутствием и минимальной экспрессией гена (0-1 балл) и с гиперэкспрессией (2-3 балла) [14]. Результаты исследования уровня онкогена Bcl-2 в опухоли у пациенток обеих групп до и после лечения приведены в таблице 3. Установлено, что в первичных опухолях пациенток обеих групп преобладали варианты с отсутствием и минимальной экспрессией маркера: 66,7% в основной и 70,4% – в группе сравнения. Также с практически одинаковой частотой в группах (11,4% и 12,8%) выявлены случаи гиперэкспрессии Bcl-2. После проведенных курсов лечения не отмечено статистически значимых изменений в уровнях Bcl-2 ($p > 0,05$). В случаях полной морфологической регрессии опухоли, индуцированной неoadьювантной терапией, гиперэкспрессия онкогена Bcl-2 в первичной опухоли наблюдалась в группах также с одинаковой частотой.

По нашим данным, перед началом лечения уровень пролиферативной активности в опухолях пациенток обеих

групп был практически одинаков и достаточно высок (таблица 3). Так, индекс Ki-67 в группе сравнения был в пределах от 10% до 77%, в среднем 42,5±2,9% (медиана 44%); в основной группе – от 11% до 69%, в среднем 41,2±2,6% (медиана 40%). После проведенного лечения уровень пролиферативных процессов в опухолях снижались: уровень экспрессии Ki-67 в группе сравнения составил 34,6±2,9% (медиана 33,5%), и в основной – 14,2±4,2% (медиана 14%). Среднее значение Ki-67 в группе сравнения уменьшилось на 7,9% ($p > 0,05$) по сравнению с исходным, тогда как в основной группе Ki-67 снизился на 27%, что статистически достоверно в сравнении с показателем до начала лечения ($p < 0,05$).

Высокий уровень экспрессии p53 в опухоли (таблица

3) регистрировался практически с одинаковой частотой у пациенток обеих групп: 18,2% случаев в группе сравнения и 15,4% - в основной группе ($p>0,05$). Следует отметить корреляцию между высокой экспрессией p53 и низкой клинической эффективностью НПХТ у пациенток обеих групп. В большинстве случаев в обеих группах высокий уровень экспрессии p53 сочетался с низкими значениями Vcl-2, высоким уровнем Ki-67.

Обсуждение результатов

Результаты клинической оценки эффективности лечения МРМЖ показали, что после НПХТ совместно с ВЛОК достоверно, в сравнении с группой сравнения, пациентам которой проводилась только НПХТ, возрастало количество случаев объективного эффекта (сумма полной и частичной регрессии опухоли). Сочетанное использование НПХТ и гемолазеротерапии сопровождалось увеличением числа полных морфологических регрессий опухолей (10 наблюдений против 2 в группе сравнения, $p<0,005$). Полученные данные мы расцениваем как усиление под влиянием ВЛОК канцерцидного действия НПХТ на опухоль молочной железы.

У пациенток с МРМЖ нами установлено преобладание (36,4% и 38,5%) случаев с ER-, PR- статусом опухоли до начала лечения, что согласуется с данными литературы и свидетельствует об изначально неблагоприятном прогнозе. Возможно, данный факт может быть одним из патогенетических механизмов развития более агрессивной клинической формы – местно-распространенного рака молочной железы. Выявленные изменения гормонального статуса опухоли после НПХТ и НПХТ с ВЛОК в виде увеличения случаев рецептор-отрицательных форм ($p<0,05$), по сравнению с исходными показателями, согласуется с данными других исследователей по этой проблеме [5].

Установленная нами частота гиперэкспрессии Her2/neu в опухолях пациенток с МРМЖ сопоставима с данными других авторов, которые в рандомизированных исследованиях выявляли 15-25% опухолей с гиперэкспрессией данного онкогена. Как сочетанное применение НПХТ и ВЛОК, так и одна НПХТ не вызывали изменения уровня Her2/neu в опухоли, что сочетается с литературными данными [1].

При изучении экспрессии Vcl-2 в опухолях установлено, что в обеих группах преобладают случаи с отсутствием и минимальной экспрессией маркера, что, по всей видимости, предполагает более агрессивный характер течения заболевания [14]. После неoadъювантного лечения не отмечено статистически значимых изменений уровня онкогена Vcl-2 в опухолях.

В ряде случаев выявлен высокий уровень экспрессии p53 в опухолях пациенток обеих групп: 18,2% и 15,4%. Принято считать, что увеличение экспрессии мутированного p53 в опухоли сопровождается повышенной агрессивностью течения рака, и в большинстве случаев связано с неудачами в лечении [21]. По нашим данным, у большинства пациенток с гиперэкспрессией p53 отсутствовало значимое уменьшение размеров опухоли после лечения, а величина ПТИ была минимальной.

Установленный нами высокий средний уровень Ki-67 в опухолях (в обеих группах свыше 30%) до начала лечения свидетельствует о высокой интенсивности пролиферации злокачественных клеток. Большой пролиферативный пул злокачественных клеток в опухоли всегда коррелирует с агрессивным течением заболевания и его плохим прогнозом. Нами установлено, что при НПХТ в сочетании с ВЛОК, в сравнении с одной НПХТ, досто-

верно снижается пролиферативная активность клеток в опухоли. Данный факт мы расцениваем как доказательство способности лазерного облучения усиливать канцерцидный эффект химиопрепаратов, выступая в роли модификатора их противоопухолевого действия.

Заключение

1. В опухолях пациенток с первичным МРМЖ выявлен молекулярный «портрет», свидетельствующий об изначально высокой злокачественности данной формы РМЖ, ее склонности к рецидиву и метастазированию, что требует взвешенного подхода к выбору тактики лечения с применением более агрессивных противоопухолевых комбинаций.

2. После предоперационных курсов как НПХТ, так и НПХТ совместно с ВЛОК у пациенток с МРМЖ в опухолях происходит изменение гормонального статуса с достоверным преобладанием рецептор-отрицательных форм ($p<0,05$). Статус рецепторов Her2/neu, Vcl-2 и p53 в опухолях после противоопухолевой терапии практически не изменялся, уровень рецепторов Ki-67 снижался.

3. Канцерцидное действие НПХТ, дополненное ВЛОК, значительно повышается. Об этом свидетельствуют более выраженное в динамике уменьшение размеров первичной опухоли и лимфогенных метастазов и увеличение индекса ПТИ в сравнении с аналогичными показателями у пациенток после одной только НПХТ.

4. Наиболее информативным для оценки эффекта неoadъювантной терапии при МРМЖ является динамика индекса пролиферации Ki-67.

Список использованной литературы

1. Влияние неoadъювантной химиотерапии на ИГХ-статус опухоли при раке молочной железы / А.С. Фролов [и др.] // Материалы XI Российского онкологического конгресса. – М., 2007. – С. 166.
2. Заридзе, Д.Г. Канцерогенез / Д.Г. Заридзе. – М: Медицина, 2004. – 576 с.
3. Злокачественные новообразования в Беларуси 2001 – 2010 / С.М. Поляков [и др.] / Под ред. О.И. Суконко, М.М. Сачек. – Мн: РНПЦ МТ, 2011. – 220 с.
4. Зырянов, Б.Н. Низкоинтенсивная лазерная терапия в онкологии / Б.Н. Зырянов, В.А. Евтушенко, З.Д. Кицманюк; под ред. Б.Н. Зырянова. – Томск: СТТ, 1998. – 336с.
5. Изучение экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона, Her2/neu, маркера пролиферации Ki-67 и их взаимосвязей в раке молочной железы / А.А. Должиков, А.А. Котляров, Т.С. Мухина // Человек и его здоровье. – 2007. – № 4. – С. 37 – 44.
6. Лавникова, Г.А. Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое использование / Г.А. Лавникова // Вестн. АМН СССР. – 1976. – №6. – с. 13-19.
7. Летягин, В.П. Первичный рак молочной железы (диагностика, лечение, прогноз) / В.П. Летягин, И.В. Высоцкая. – М., 1996. – 160 с.
8. Моисеенко, В.М. Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы / В.М. Моисеенко, В.Ф. Семиглазов, С.А. Тюляндин. – СПб.: Грифон, 1997. – 254 с.
9. Arens, N. HER2/neu, p53, Ki67, and hormone receptors do not change during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer / N. Arens, U. Bleyl, R. Hildenbrand // Virchows Arch. – 2005. – Vol. 446. – P. 489-496.
10. Comparison of estrogen receptor, progesterone receptor and Her-2 status in breast cancer pre- and post-neoadjuvant chemotherapy / M. Kasami [et al.] // Breast. – 2008. – Vol. 17. – P. 523-527.
11. Evaluation of the United States Food and Drug Administration approved scoring and test system of HER-2 protein expression in breast cancer / P. Birner [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2001. – Vol. 7, № 6. – P. 1669-1675.
12. Hamilton, A. The contribution of molecular markers to the

prediction of response in the treatment of breast cancer: A review of the literature on HER-2, p53 and BCL-2 / A. Hamilton, M. Piccart // *Ann. Oncol.* - 2000. - Vol. 11, №6. - P. 647-663.

13. Hung, M.C. Basic science of HER-2/neu: a review / M.C. Hung, Y.K. Lau // *Semin. Oncol.* - 1999. - Vol. 26, № 4. - P. 51-59.

14. Joensuu, H. Bcl-2 protein expression and long-term survival in breast cancer / H. Joensuu, L. PyIkkanen, S. Toikkanen // *Am. J. Pathology* - 1994. - Vol. 145, № 5. - P. 1191 - 1198.

15. Laboratory assessment of the status of Her-2/neu protein and oncogene in breast cancer specimens: comparison of immunohistochemistry assay with fluorescence in situ hybridisation assays / S. Wang [et al.] // *J. Clin. Pathol.* - 2000. - Vol. 53, № 5. - P. 374 - 381.

16. Negative steroid receptors are a good predictor for response to preoperative chemotherapy in breast cancer (BC) - results of a randomized trial / M. Untch [et al.] // *Proc. Am. Soc. Oncol.* - 2003. - Vol. 22 (abstract 35).

17. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer results in alterations in preoperative tumor marker status / Piper G.L. [et al.] // *Am. Surg.* - 2004. - Vol. 70. - P. 1103-1106.

18. Overexpression of both p185c-erbB2 and p170mdr-1 renders breast cancer cells highly resistant to taxol / D. Yu [et al.] // *Oncogene*. - 1998. - Vol. 16, №16. - P. 2087-2094.

19. p53 gene mutation as a predictive marker in a population of advanced breast cancer patients randomly treated with doxorubicin

or docetaxel in context of a phase III clinical trial / A. Di Leo [et al.] // *Ann. Oncol.* - 2007. - Vol. 18, № 6, - P. 997 - 1003.

20. Paletta, C.E. The inferior gluteal free flap in breast reconstruction / C.E. Paletta, J. Bostwick, F. Nahai // *Plast. reconstr. Surg.* - 1989. - Vol. 84. - P. 875.

21. Predictive significance of the alterations of p16INK4A, p14ARF, p53, and proliferating cell nuclear antigen expression in the progression of cervical cancer / J.L. Wang [et al.] // *Clin. Cancer. Res.* - 2004. - Vol. 10. - P. 2407 - 2414.

22. Progestin action and progesterone receptor structure in human breast cancer: a review / K.B. Horwitz [et al.] // *Recent Prog. Horm. Res.* - 1985. - Vol. 41. - P. 249 - 316.

23. Prognostic significance of Bcl-2 expression in stage III breast cancer patients who had received doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel as adjuvant chemotherapy / K.H. Lee [et al.] // *BMC Cancer*. - 2007. - Vol. 7. - P.63.

24. Prognostic value of Ki-67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer / W.J. Hrushesky [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* - 2007. - Vol. 99, № 13. - P. 1053.

25. The effect of neoadjuvant chemotherapy on estrogen and progesterone receptor expression and hormone receptor status in breast cancer / S.H. Lee [et al.] // *Am. J. Surg.* - 2003. - Vol. 186. - P. 348-350.

MOLECULOGENETIC CHARACTERISTIC OF THE TUMOR INDIFFERENT VARIANTS OF TREATMENT OF FEMALE PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER

A.O.Horov, K.N. Uglyanitsa, A.K. Grib

Educational Establishment «Grodno State Medical University»

The article presents the clinical, morphological and moleculogenetic evaluation of the treatment of patients with locally advanced breast cancer with neoadjuvant chemotherapy as well as combined use of neoadjuvant chemotherapy and intravenous laser irradiation of blood.

Key words: locally advanced breast cancer, immunohistochemistry, neoadjuvant chemotherapy, intravenous laser irradiation of blood.

Поступила 29.08.2012