

С.В. Антіпова¹
 О.В. Шеніль²
 Н.Ю. Лук'янова³
 В.Ф. Чехун³

¹Луганський державний
 медичний університет,
 Луганськ

²Луганський клінічний
 онкологічний диспансер,
 Луганськ

³Інститут експериментальної
 патології, онкології
 і радіобіології
 ім. Р.Є. Кавецького
 НАН України, Київ, Україна

Ключові слова: рак
 молочної залози, феритин,
 неоад'ювантна хіміотерапія,
 прогноз, ефективність.

ЗВ'ЯЗОК РІВНЯ ФЕРИТИНУ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ТА ПУХЛИННІЙ ТКАНИНІ З ЧУТЛИВІСТЮ ДО НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Мета: дослідити зв'язок рівня феритину (ФЕР) в сироватці крові та пухлинній тканині з клініко-морфологічними прогностичними факторами та чутливістю до неоад'ювантної хіміотерапії (НХТ) у хворих на рак молочної залози (РМЗ). **Методи:** у дослідження включено 168 жінок, хворих на РМЗ у ІІА–ІІІВ стадії, що проходили лікування на базі Луганського клінічного онкологічного диспансера протягом 2010–2013 рр. Визначення рівня ФЕР в сироватці крові хворих проводили за допомогою методу твердофазного імуоферментного аналізу перед першим курсом НХТ. Ефективність НХТ оцінювали за даними маммографії згідно з критеріями RECIST. Визначення експресії ФЕР в операційному матеріалі досліджених хворих на РМЗ проведено за допомогою стандартного імуогістохімічного методу. **Результати:** встановлено зв'язок показників ФЕР в сироватці крові та пухлинній тканині з чутливістю до НХТ (режими FAC, AC) у хворих на РМЗ. Високий рівень ФЕР визначали в сироватці крові та пухлинній тканині хворих, пухлини яких були резистентними до НХТ (стабілізація або прогресування захворювання). **Висновок:** отримані результати вказують, що показники рівня ФЕР можуть бути використані в якості об'єктивного критерію визначення чутливості РМЗ до НХТ як на рівні організму, так і на рівні пухлини.

Удосконалення підходів до лікування хворих на рак молочної залози (РМЗ) все ще залишається однією з актуальних проблем онкології. Обов'язковим етапом комплексного лікування хворих на місцево-поширений РМЗ в ІІ–ІV стадії є неоад'ювантна хіміотерапія (НХТ). Однією з основних причин незадовільних результатів лікування цих хворих є резистентність пухлин до НХТ. Сьогодні в клінічній практиці використовують низку прогностичних показників, але досі не існує об'єктивних критеріїв визначення чутливості РМЗ до терапії, які б надавали інформацію про відповідь на введення протипухлинних препаратів як на рівні організму, так і на рівні пухлини.

На сьогодні в онкологічній практиці прогнозування перебігу РМЗ базується на визначенні рівня певних позапухлинних маркерів, таких як раковий ембріональний антиген (РЕА), СА-15–3, САМ26 та ін. [1–4]. Доведено, що визначення рівня цих маркерів у сироватці крові (СК) хворих на РМЗ дозволяє прогнозувати тривалість періоду виживаності (безрецидивної, загальної) та ризик виникнення рецидиву захворювання, тобто може застосовуватися в якості прогностичних критеріїв. Водночас усі відомі позапухлинні прогностичні показники і мар-

кери, що використовуються, не надають інформації про чутливість або резистентність пухлин молочної залози до стандартних схем НХТ. Згідно з даними численних клінічних спостережень, прогнозування перебігу РМЗ та чутливості до НХТ також може здійснюватися на підставі визначення рівня експресії певних молекулярних маркерів у пухлинних клітинах (рецепторний статус, показники апоптозу, проліферації тощо) [5]. Однак відомо, що імуогістохімічне (ІГХ) визначення експресії молекулярних маркерів на парафінових зрізах пухлинної тканини (ПТ) проводять одноразово, тому такий спосіб прогнозу не дозволяє *ex tempore* визначати чутливість пухлин хворих на РМЗ до НХТ, проводити моніторинг її ефективності та у разі необхідності коригувати відповідні схеми лікування.

Останнім часом в літературі з'явилися дані, які свідчать про прогностичне значення рівня феритину (ФЕР) — водорозчинного комплексу гідроксиду заліза з білком апоферитином, головного білка в організмі людини, який відповідає за депонування заліза. Зокрема, встановлено, що його концентрація в СК хворих на РМЗ суттєво перевищує показники норми (у СК здорових людей — 10–150 нг/мл). Підвищення рівня ФЕР в СК та ПТ пов'язане з розвитком ре-

гіонарних та віддалених метастазів та з виникнення рецидиву РМЗ. Концентрація ФЕР понад 1000 нг/мл може розглядатися як неспецифічний маркер РМЗ. Крім того, встановлено, що визначення рівня ФЕР разом з РЕА може бути використано в якості високоінформативного діагностичного тесту. Показано, що вміст ФЕР у тканині РМЗ збільшений у 6 разів порівняно з доброякісними ураженнями [6–9]. Таким чином, рівень ФЕР тісно пов'язаний з перебігом та прогнозом РМЗ. Проте на сьогодні немає однозначних даних про роль цього білка у розвитку резистентності РМЗ до протипухлинних препаратів.

Мета роботи — дослідити зв'язок рівня ФЕР в СК та ПТ з чутливістю до НХТ у хворих на РМЗ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включено 168 жінок хворих на РМЗ в ІА–ІІВ стадії, які проходили лікування на базі Луганського клінічного онкологічного диспансеру протягом 2010–2013 рр. Стадію пухлинного процесу визначали відповідно до класифікації пухлин TNM (6-те видання, 2002 р.); гістологічний тип верифіковано відповідно до класифікації ВООЗ (2001 р.). Досліджені клініко-патологічні параметри включали вік і менопаузальний статус хворих, а також ступінь поширення пухлинного процесу. Усі хворі отримували НХТ. Курс НХТ включав 2–6 циклів за схемами FAC, AC з інтервалом в 21 день. Ефективність НХТ оцінювали через кожні 2 цикли за даними мамографії згідно з критеріями RECIST. Усі хворі дали поінформовану згоду на використання СК та хірургічно-го матеріалу в дослідницьких цілях.

При верифікованому патогістологічному діагнозі перед 1-м курсом НХТ у всіх хворих проводили визначення рівня ФЕР в СК за допомогою методу твердофазного імуоферментного аналізу. ІГХ дослідження ФЕР у пухлинних клітинах виконували на парафінових зрізах товщиною 4–5 мкм. В якості первинних антитіл використовували моноклональні антитіла, специфічні до ФЕР («Abcam», США). Для візуалізації результатів реакції використовували набір реактивів EnVision system («Dako LSAB2 system», Данія) відповідно до рекомендацій виробника; зрізи забарвлювали гематоксиліном Мейера. Для оцінки експресії ФЕР застосовували напівкількісний метод. Оцінку результатів проводили за допомогою оптичної мікроскопії (x100, олійна імерсія) з використанням класичного методу H-score:

$$S = 1 \cdot N_{1+} + 2 \cdot N_{2+} + 3 \cdot N_{3+};$$

де S — показник H-score, N_{1+} , N_{2+} та N_{3+} — кількість клітин з низькою, середньою та високою експресією маркера [10].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми STATISTICA 6.0. Для вибору статистичних критеріїв міжгрупового порівняння виконано аналіз відповідності виду розподілу змінних законам нормального розподілу (тести Колмогорова — Смірнова, Ліллієфорса, Ша-

піро — Уїлка). При цьому критичний рівень статистичної значущості взяли за 0,05. У випадку нормального розподілу використовували t -критерій Стьюдента. У інших випадках — непараметричні критерії Колмогорова — Смірнова, Манна — Уїтні і Вальда — Волфовица, а також однофакторний дисперсійний аналіз. Кореляційний аналіз проводили за допомогою розрахунку коефіцієнта кореляції Спірмена.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На 1-му етапі нами проаналізовано клініко-морфологічні характеристики та показники рівня ФЕР в СК і ПТ в загальній групі пацієнтів. Як видно з даних (табл. 1), 41,1% досліджених хворих були репродуктивного віку та пременопаузального періоду, а 58,9% знаходилися в менопаузі. Середній вік пацієнтів становив 58,6 року. У 42,9% хворих розповсюдженість РМЗ відповідала стадії ІІ, у 57,2% — стадії ІІІ. За гістологічним дослідженням операційного матеріалу встановлено, що серед видалених пухлин більшу кількість становили інфільтруючі часточкові карциноми (ГЧК) — 77 (45,4%), інфільтруючу протокову карциному (ІПК) діагностовано у 59 (35,1%) хворих. Інші гістологічні варіанти РМЗ виявлено у 32 (19,0%) пацієнтів. При аналізі концентрації ФЕР в СК у загальній групі хворих на РМЗ встановлено, що даний показник був значно підвищеним у 52,9% досліджених пацієнтів. За допомогою ІГХ методу показано, що 67,3% пухлин хворих загальної групи відрізнялися середнім та високим рівнем експресії ФЕР.

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих та гістологічні особливості пухлин

Параметр	Кількість, n (%)	
Вік	Репродуктивний вік та пременопауза	69 (41,1)
	Менопауза	99 (58,9)
Стадія пухлинного процесу	ІІА	23 (13,7)
	ІІВ	49 (29,2)
	ІІІА	28 (16,7)
	ІІІВ	68 (40,5)
Гістологічна структура пухлини	ГЧК	77 (45,4)
	ІПК	59 (35,1)
	Інші морфологічні форми пухлин (ІМФ)	32 (19)

Оскільки відомо, що основними прогностичними факторами, які визначають перебіг РМЗ, є стадія та гістологічний тип пухлини, на 2-му етапі нами проаналізовано залежності рівня ФЕР в СК та ПТ від цих показників. Як видно з даних, наведених в табл. 2, підвищений рівень ФЕР в СК визначено у 51,3% хворих на РМЗ у ІІ та у 54,1% хворих на РМЗ у ІІІ стадії. Середня концентрація ФЕР при ІІ стадії захворювання перевищувала показники норми та становила 180,1 нг/мл. У хворих на РМЗ у ІІІ стадії середній рівень ФЕР в СК становив 159 нг/мл (див. табл. 2, рис. 1). Кореляційний аналіз показав відсутність зв'язків між концентрацією ФЕР в СК та стадією пухлинного процесу ($r = 0,07$; $p > 0,05$). Водночас нами проведено ІГХ оцінку експресії ФЕР у ПТ хворих за методом H-score. Встановлено, що близько 30% пухлин (27,8% пацієнтів

Рівень ФЕР у СК та ПТ хворих на РМЗ

Клініко-морфологічні показники	Кількість пацієнтів		Концентрація сироваткового ФЕР, нг/мл (min–max)	Рівень експресії ФЕР у ПТ, бали Н-score (min–max)	Кількість пацієнтів	
	З нормальним сироватковим ФЕР (%)	З підвищеним сироватковим ФЕР (%)			Із низькою експресією ФЕР у ПТ (%)	Із середньою високою експресією ФЕР у ПТ (%)
Стадія						
II	35 (48,7)	37 (51,4)	180,1 (22,0–786,0)	163 (93–242)	20 (27,8)	52 (72,2)
III	44 (45,8)	52 (54,2)	159,4 (13,0–551,0)	178 (110–263)	34 (35,4)	62 (64,5)
Гістологічна будова пухлини						
ІЧК	43 (55,8)	34 (44,2)	153,5 (11,0–725,0)	186 (150–196)	34 (44,2)	43 (55,8)
ІПК	29 (49,2)	30 (50,8)	145,2 (13,0–784,0)	204 (93–256)	26 (44,1)	33 (55,9)
ІМФ	8 (33,3)	16 (66,7)	179,5 (13,0–786,0)	179 (120–294)	9 (37,5)	15 (62,5)
Розмір пухлини (Т)						
T1	15 (62,5)	9 (37,5)	102,9 (27,0–201,0)	165 (120–240)	14 (58,3)	10 (41,7)
T2	24 (51,1)	23 (48,9)	161,7 (22,0–341,0)	172 (93–225)	21 (44,7)	26 (55,3)
T3	23 (69,7)	10 (30,3)	122,6 (15,0–335,0)	198 (168–294)	10 (23,3)	23 (76,7)
T4	22 (40,7)	32 (59,3)	212,7 (13,0–786,0)	177 (111–183)	14 (25,9)	40 (74,1)

із РМЗ у II стадії та 35,4% РМЗ у III стадії) характеризуються низьким рівнем ФЕР або відсутністю експресії цього білка. Разом з тим близько 70% пухлин в обох досліджених групах хворих мали середній або високий рівень експресії ФЕР. Індекс Н-score в обох групах достовірно не відрізнявся і становив 163 для хворих на РМЗ у II стадії та 178 для пацієнтів із РМЗ у III стадії. Таким чином, нами не знайдено статистично значущих відмінностей у рівнях ФЕР в СК і ПТ між хворими на РМЗ у II та III стадії.

При аналізі показників ФЕР в СК залежно від гістологічної будови РМЗ було встановлено, що серед 77 хворих з ІЧК 43 (55,8%) пацієнти мали нормальний, а 34 (44,2%) — підвищений рівень цього білка (див. табл. 2). Серед хворих на ІПК достовірно підвищення концентрації ФЕР у СК визначено у 30 (50,8%) пацієнток, а у 29 (49,2%) хворих цей показник відповідав межах норми. У групі хворих з ІМФ 33,3% мали нормальний рівень ФЕР в СК, а 66,7% — підвищений, але ці зміни не були статистично значущими через невелику чисельність цієї групи (n = 24). Як видно з даних, представлених в табл. 2, середня концентрація ФЕР в СК хворих з різною гістологічною будовою РМЗ не відрізнялася та становила 153,5 нг/мл для пацієнток із ІЧК, 145,2 нг/мл — для хворих на ІПК та 179,5 нг/мл — для осіб з ІМФ (рис. 2). Кореляційний аналіз показав відсутність зв'язків між концентрацією ФЕР в СК та гістологічною будовою пухлин ($r = 0,12$; $p > 0,05$). При ІГХ дослідженні встановлено, що близько 44,2% зразків ІЧК, 44,1% ІПК і 37,5% ІМФ характеризувалися низьким рівнем експресії ФЕР, тоді як у пухлинних клітинах 55,8% ІЧК, 55,1% ІПК та 62,5% ІМФ визначалися середній та високий рівень цього білка. Оцінка результатів ІГХ дослідження за допомогою методу Н-score не показала статистично значущих відмінностей між дослідже-

ними групами (див. табл. 2). Отримані дані свідчать про відсутність зв'язку показників ФЕР в СК та ПТ з гістологічним типом РМЗ.

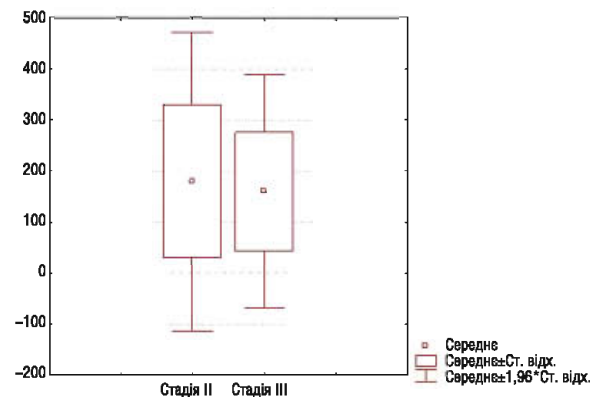


Рис. 1. Порівняльна діаграма розмаху концентрації ФЕР у СК хворих на РМЗ II та III стадії. Тут і далі: Ст. відх. — стандартне відхилення

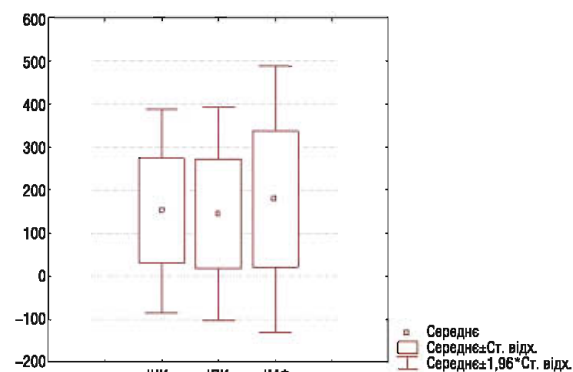


Рис. 2. Порівняльна діаграма розмаху концентрації ФЕР в СК у крові хворих на РМЗ з різною гістологічною будовою пухлин

Останніми роками з'явилися дані, що свідчать про зв'язок між рівнем ФЕР в СК з розміром пухлини [11]. У нашому дослідженні підвищений рівень ФЕР в СК після НХТ визначено у 37,5% пацієток з пухлинами розміром Т1; у 48,9% — з Т2, у 30,3% — з Т3 та у 59,3% пацієнтів з пухлинами, розмір яких відповідав Т4. При цьому середня концентрація ФЕР в СК становила 102,9; 161,7; 122,6 і 177,0 нг/мл відповідно (див. табл. 2, рис. 3). Слід зазначити, що розбіжності рівнів ФЕР в СК в межах підгруп, виділених за розміром пухлини, були досить великими, що не надає можливості стверджувати про статистично значущу різницю між ними. Ми також не виявили кореляційних зв'язків між рівнем ФЕР в СК та розміром пухлини ($r = 0,12$; $p > 0,05$). Водночас ми відзначали тенденцію до збільшення кількості пухлин з високим рівнем експресії ФЕР залежно від розміру пухлини (Т1 — 55,8% хворих з високою експресією, Т2 — 55,3%, Т3 — 76,7%, Т4 — 74,1%). При аналізі результатів ПХ дослідження за допомогою методу Н-score не виявлено вірогідних відмінностей між групами хворих з пухлинами різного розміру (165 балів — для Т1, 172 — для Т2, 198 — для Т3 та 177 балів — для Т4) (див. табл. 2). Тобто, нами встановлено відсутність залежності рівня ФЕР в СК та ПТ від розміру пухлини у хворих на РМЗ.

Оскільки у попередніх дослідженнях ми продемонстрували, що розвиток резистентності клітин лінії MCF-7 (РМЗ людини) супроводжується значним підвищенням експресії ФЕР [12], на наступному етапі дослідження ми проаналізували зв'язок між рівнем ФЕР в СК і ПТ і ступенем вираженості клінічного ефекту НХТ у хворих на РМЗ. Залежно від ступеня вираженості клінічного ефекту всіх хворих було розподілено на 2 групи. У 1-шу групу увійшли 79 хворих на РМЗ, які продемонстрували позитивну відповідь на НХТ: повну регресію (ПР) пухлини відзначено у 8, часткову регресію (ЧР) — у 71 хворої. 2-гу групу сформовано з 89 жінок з пухлинами, резистентними до проведеного лікування, серед яких у 61 хворої відмічено стабілізацію росту пухлини, а у 18 встановлено прогресування пухлинного процесу на фоні НХТ.

Як видно з даних, наведених в табл. 3 та на рис. 4, найвищі показники ФЕР в СК та ПТ зареєстровано в групі хворих з резистентними до НХТ пухлинами. Зокрема, перед першим курсом НХТ середня концентрація ФЕР у СК пацієток цієї групи була на рівні

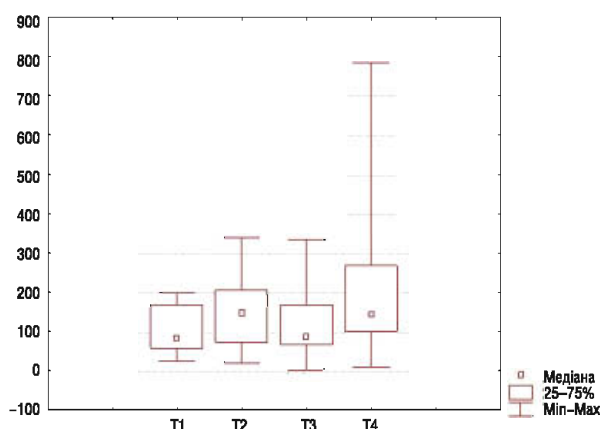


Рис. 3. Порівняльна діаграма розмаху концентрації ФЕР в СК хворих на РМЗ з розмірами первинної пухлини Т1–Т4

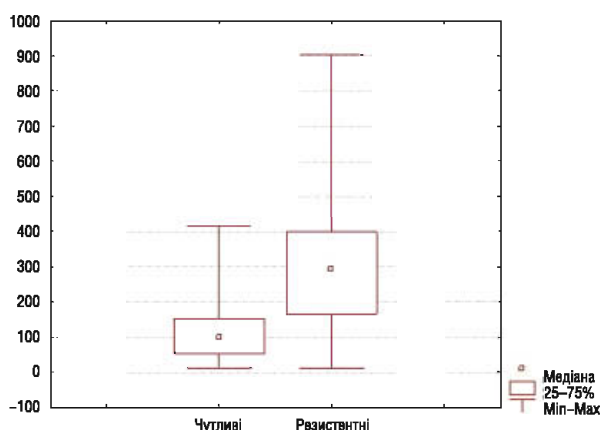


Рис. 4. Порівняльна діаграма розмаху концентрації ФЕР в СК хворих на РМЗ з різною відповіддю на НХТ

278,3 нг/мл (256,4 нг/мл — у хворих зі стабілізацією пухлинного росту та 287,2 нг/мл — з прогресуванням росту пухлини). Наприкінці лікування у пацієток з резистентними пухлинами відзначали підвищення рівня ФЕР в СК (до 294,7 нг/мл у випадках стабілізації та до 351,9 нг/мл — прогресування процесу на фоні проведеного лікування). На противагу цьому у пацієток з чутливими до терапії пухлинами перед першим курсом НХТ середня концентрація ФЕР в СК становила 153,0 нг/мл (183,4 нг/мл — у хворих, у яких в подальшому відзначали ЧР, 140,2 нг/мл — при подальшій ПР). Наприкінці неoad'ювантного лікування у пацієток із чутливими пухлинами рівні показників ФЕР в СК знижувалися (у 2,3 та 1,2 раза

Таблиця 3

Вміст ФЕР у СК і ПТ хворих на РМЗ залежно від клінічного ефекту НХТ

Клініко-морфологічні показники	Кількість пацієнтів		Концентрація сироваткового ФЕР, нг/мл (min–max)	Рівень експресії ФЕР у ПТ, бали Н-score (min–max)	Кількість пацієнтів	
	З нормальним сироватковим ФЕР (%)	З підвищеним сироватковим ФЕР (%)			Із низькою експресією ФЕР у ПТ (%)	Із середньою і високою експресією ФЕР у ПТ (%)
Відповідь пухлини на терапію (за критеріями RECIST)						
ПР	12 (63,2)	7 (36,8)	153,0 (13,0–341)	112 (93–246)	76 (85,4)	13 (14,6)
ЧР	44 (62,9)	26 (37,1)				
Стабілізація	28 (46,7)	32 (53,3)	278,3 (15,0–786,0)	287 (256–294)	10 (12,7)	69 (87,3)
Прогресування	10 (52,6)	9 (47,4)				

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

у хворих з ПР та ЧР відповідно). Слід зазначити, що позитивний терапевтичний ефект (ПР або ЧР) частіше реєстрували у тих хворих, у яких рівень ФЕР в СК перебував у межах норми (63,2% хворих з ПР, 62,9% — із ЧР), тоді як підвищений рівень частіше був пов'язаний зі стабілізацією (у 53,3% випадків) або прогресуванням (у 47,4%) пухлинного процесу (див. табл. 3). Проведений статистичний аналіз показав існування достовірних кореляційних зв'язків між концентрацією ФЕР в СК та чутливістю пухлини до НХТ ($r = 0,36$; $p < 0,01$).

Водночас нами виявлено відмінності у рівні експресії ФЕР у ПТ залежно від чутливості до НХТ. Зокрема, у більшості пухлин хворих, які продемонстрували відповідь на лікування (85,4%), визначено низький або середній рівень експресії ФЕР (рис. 5 а), тоді як пухлини 87,3% пацієток, у яких відзначали стабілізацію або прогресування пухлинного процесу, відрізнялися підвищеним рівнем експресії ФЕР (рис. 5 б). Отримані дані були підтверджені результатами оцінки ПХ реакції за допомогою методу *H-score* (112 балів для хворих з чутливими до терапії пухлинами та 287 — для пацієток з резистентними до НХТ). Аналіз кореляційної залежності дозволив встановити існування зворотніх кореляційних зв'язків між показниками ФЕР в СК та ПТ і чутливістю досліджених хворих на РМЗ до НХТ ($r = -0,39$; $p < 0,05$).

Таким чином, нами встановлено, що у більшості досліджених хворих на РМЗ утримується підвищений рівень ФЕР в СК та ПТ. Показано відсутність кореляційних зв'язків між рівнями ФЕР та основними клініко-морфологічними прогностичними факторами РМЗ. Доведено зворотній кореляційний зв'язок між ФЕР в СК та ПТ і чутливістю до НХТ у хворих на РМЗ.

ФЕР (450 кДа) — білок, який синтезується в печінці, селезінці, міокарді, плаценті та інших тканинах організму та відіграє важливу роль в обміні заліза [13]. Залізо є необхідним для багатьох життєво важливих функцій, таких як транспорт кисню, перенос електронів, синтез ДНК, поділ клітин [14, 15]. У процесі канцерогенезу надлишок заліза сприяє утворенню активних форм кисню, які викликають пошкодження ДНК. При цьому естроген може виступати додатковим субстратом цих реакцій за рахунок приєднання гідроксильної групи та утворення катехолестрогену. Підвищення рівня ФЕР як в ПТ, так організмі в цілому може бути компенсаторним захисним механізмом, що сприяє нейтралізації вільних радикалів та захисту ДНК від пошкоджень [16–18]. Це підтверджено отриманими нами даними, які свідчать про наявність підвищеного рівня ФЕР в СК та ПТ у більшості досліджених хворих. Відсутність залежності між рівнем ФЕР в СК та ПТ і основними клініко-морфологічними прогностичними факторами РМЗ, вірогідно, пов'язана з наявністю додаткових регуляторів, які беруть участь у синтезі цього білка.

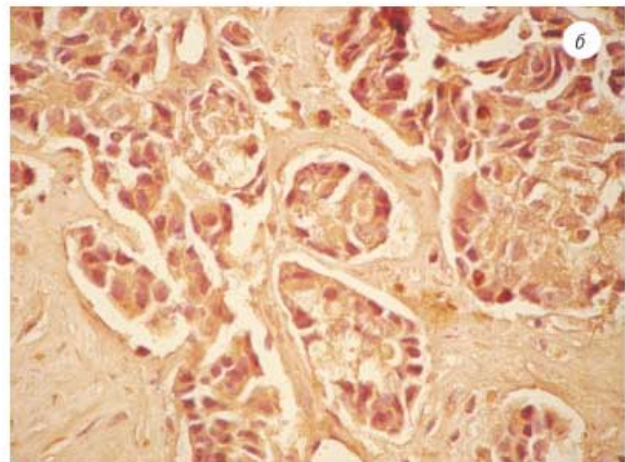
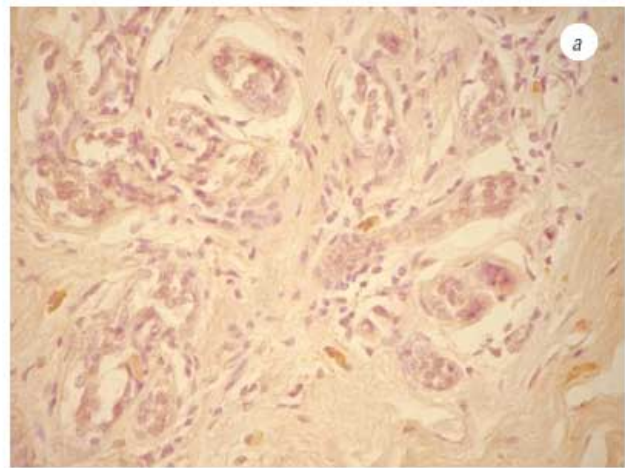


Рис. 5. Низький (а) та високий (б) рівень експресії ФЕР у пухлинних клітинах молочної залози. ПХ реакція, забарвлення гематоксилином Мейєра. $\times 200$ (а), $\times 400$ (б)

Існування зворотніх кореляційних зв'язків між показниками ФЕР і чутливістю до НХТ у хворих на РМЗ, з одного боку, можна пояснити порушеннями обміну ендogenous заліза, які відбуваються при канцерогенезі, а з іншого боку — механізмом дії протипухлинних препаратів. Численними дослідженнями останніх років доведено роль порушень обміну ендogenous заліза та активних форм кисню в реалізації цитотоксичних ефектів багатьох протипухлинних препаратів, в тому числі паклітакселу, цисплатину, етопозиду та доксорубіцину. Підтвердженням цього є результати наших попередніх досліджень [12, 19], яких демонструють, що розвиток резистентності до протипухлинних препаратів різного механізму дії супроводжується значними порушеннями обміну ендogenous заліза та підвищенням експресії ФЕР, яке спрямоване на захист клітини від оксидативного стресу, викликаного дією протипухлинних препаратів.

Таким чином, нами встановлено зв'язок рівня ФЕР в СК та ПТ з чутливістю до НХТ у хворих на РМЗ. Високий рівень ФЕР свідчить про резистентність хворих на РМЗ до НХТ. Отримані результати вказують, що вищезгаданий показник може бути використаний в якості об'єктивного критерію

рію визначення чутливості РМЗ до хіміотерапії як на рівні організму, так і на рівні пухлини, що дозволить забезпечити поліпшення результатів лікування цього контингенту хворих та знизити загальну токсичність.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Martínez-Trufero JM, de Lobera AR, Lao J, *et al.* Serum markers and prognosis in locally advanced breast cancer. *Tumori* 2005; **91**: 522–30.
2. Serdarevic N, Mehanovic S. The possible role of tumor antigen CA-15–3, CEA and ferritin in malignant and benign disease. *J Health Sci* 2012; **2**: 138–43.
3. Bieglmayer C, Szepesi T, Kopp B, *et al.* CA15.3, MCA, CAM26, CAM29 are members of a polymorphic family of mucin-like glycoproteins. *Tumor Biol* 1991; **12**: 138–48.
4. Dnistrian AM, Schwartz MK, Greenberg EJ, *et al.* Evaluation of CAM26, CAM29, CA15.3 and CEA as circulating tumor markers in breast cancer patients. *Tumor Biol* 1991; **12**: 1282–90.
5. Wachter DL, Fasching PA, Haeberle L, *et al.* Prognostic molecular markers and neoadjuvant therapy response in anthracycline-treated breast cancer patients. *Arch Gynecol Obstet* 2013; **287**: 337–44.
6. Mishra S, Sharma DC, Sharma P. Studies of biochemical parameters in breast cancer with and without metastasis. *Indian J Clin Biochem* 2004; **19**: 71–5.
7. Ulbrich EJ, Lebrecht A, Schneider I, *et al.* Serum parameters of iron metabolism in patients with breast cancer. *Anticancer Res* 2003; **23**: 5107–09.
8. Kher A, Moghe G, Deshpande A. Significance of serum ferritin and lactate dehydrogenase in benign and malignant disease of breast. *Indian J Pathol Microbiol* 1997; **40**: 321–26.
9. Stevens RG, Cologne JB, Nakachi K, *et al.* Body iron stores and breast cancer risk in female atomic bomb survivors. *Cancer Sci* 2011; **102**: 2236–40.
10. McClelland RA, Wilson D, Leake R. A multicentre study into the reliability of steroid receptor immunocyto-chemical assay quantification. *Eur J Cancer* 1991; **27**: 711–5.
11. Singh KJ, Singh SK, Suri A, *et al.* Serum ferritin in renal cell carcinoma: effect of tumor size, volume grade, and stage. *Indian J Cancer* 2005; **42**: 197–200.
12. Chekhun VF, Lukyanova NYu, Burlaka AP, *et al.* Iron metabolism disturbances in the MCF-7 human breast cancer cells with acquired resistance to doxorubicin and cisplatin. *Int J Oncol*. DOI: 10.3892/ijo.2013.2063.
13. Juji D, Stefanoska I, Golubovi S. Serum ferritin in healthy women and breast cancer patients. *J Med Biochem* 2011; **30**: 33–7.
14. Чехун ВФ, Шпилева СИ. Роль эндогенного железа в формировании чувствительности опухоли к противоопухолевой терапии. *Вопр Онкологии* 2010; **56**: 251–60.
15. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, *et al.* Ferritin for the clinician. *Blood Rev* 2009; **23**: 95–104.
16. Moore AB, Shannon J, Chen C, *et al.* Dietary and stored iron as predictors of breast cancer risk: a nested case-control study in Shanghai. *Int J Cancer* 2009; **125**: 1110–7.

17. Arosio P, Ingrassia R, Cavadini P. Ferritins: A family of molecules for iron storage, antioxidation and more. *Biochim Biophys Acta* 2009; **1790**: 589–99.

18. Cozzi A, Corsi B, Levi S, *et al.* Overexpression of wild type and mutated human ferritin H-chain in HeLa cells: *in vivo* role of ferritin ferroxidase activity. *J Biol Chem* 2000; **275**: 25122–9.

19. Чехун ВФ, Лук'янова НЮ, Безденежних НО, та ін. Особливості експресії білків-регуляторів обміну заліза у чутливих та резистентних до протипухлинних препаратів клітинах раку молочної залози в системі *in vitro*. *Клиническая онкология (специальный выпуск II)*. Матеріали XII з'їзду онкологів України, АР Крим, м. Судак 20–22 вересня 2011 р. — К.: Моріон, 2011: 227.

RELATIONS BETWEEN SERUM AND TUMOR FERRITIN CONCENTRATIONS WITH SENSITIVITY TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN BREAST CANCER PATIENTS

S.V. Antipova, O.V. Shepil, N.Yu. Lukyanova, V.F. Chekhun

Summary. *Aim:* to examine the relationship between serum and tumor ferritin with clinical and morphological prognostic factors and with sensitivity to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. **Methods:** serum ferritin levels were evaluated by solid-phase immunoferritin immunoassay before the first course of neoadjuvant chemotherapy. The effectiveness of neoadjuvant chemotherapy was assessed according to the mammography using RECIST criteria. Determination of ferritin expression was performed on specimens of tumor tissue from BC patients after surgery using standard immunohistochemical method. **Results:** we showed relations between serum and tumor ferritin levels with sensitivity to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. High levels of ferritin in serum and tumor tissue were markers of resistance to neoadjuvant chemotherapy. **Conclusion:** our results indicate that the levels of ferritin expression can be used as an objective criterion for determining the sensitivity of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy as at the level of the body as at the level of the tumor.

Key words: breast cancer, ferritin, neoadjuvant chemotherapy, prognosis, efficacy.

Адреса для листування:

Шепіль О.В.

91017, Луганськ, вул. Краснодонська, 8

Луганський клінічний онкологічний диспансер

E-mail: shepilalex@gmail.com

Одержано: 05.09.2013