

В.В. Зайчук
 І.Б. Щепотін
 В.Є. Чешук
 Г.П. Потебня
 Г.С. Лісовенко
 О.В. Пономарьова
 О.М. Караман
 А.В. Савоста
 З.Д. Савцова

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

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, Україна

Ключові слова: рак молочної залози, морфологічна структура, протипухлинна аутовакцина, ефективність.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТИПУХЛИННОЇ АУТОВАКЦИНИ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З РІЗНОЮ МОРФОЛОГІЧНОЮ СТРУКТУРОЮ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Резюме. Проаналізовано результати використання у хворих на рак молочної залози (РМЗ) II стадії протипухлинної аутовакцини (ПАВ), яку виготовляли шляхом оброблення аутологічних пухлинних клітин продуктами синтезу *B. subtilis* 7025 залежно від стадії морфологічної структури РМЗ. Установлено, що застосування ПАВ ефективно у хворих, які мали інфільтративно-долькову та інфільтративно-протокову структуру РМЗ. Доцільність і схеми застосування досліджених ПАВ у лікуванні хворих з інфільтративною кріброзно-скірозною структурою РМЗ потребують подальшого дослідження. Для імунологічного моніторингу у вакцинованих хворих на РМЗ доцільно використовувати реакцію гіперчутливості уповільненого типу і показники активності нейтрофільних гранулоцитів.

На підвищення ефективності лікування хворих на рак молочної залози (РМЗ) спрямовано численні дослідження у різних країнах світу і низку міжнародних проектів, але проблема все ще далека від вирішення [1–3]. Якщо зважити, що за сучасними даними РМЗ значно варіює за експресією кількох десятків білків (які відіграють важливу роль у механізмах регуляції проліферації, клітинного циклу, апоптозу, в морфогенетичних реакціях клітин, їх здатності до інфільтративного росту, інвазії та метастазування), і якщо додати до цього відомості про гетерогенність кожної пухлини за біологічними властивостями та чутливістю її окремих клонів до всіх видів терапії [4–6], зрозуміло, що вибір стратегії й тактики лікування хворих на РМЗ — складне і багатокомпонентне завдання.

Тривалий час увагу дослідників привертає перспектива застосування на різних етапах лікування хворих на РМЗ імунотерапії (ІТ). Досліджується ефективність застосування в комплексному лікуванні хворих на РМЗ цитокінів, методів адаптивної ІТ, моноклональних антитіл (МкАТ), вакцин, виготовлених за різними технологіями [7–15]. Попередні результати клінічних випробувань свідчать про перспективність застосування зазначених імунотерапевтичних підходів. Останні роки нами проводиться вивчення ефективності застосування в комплексному лікуванні хворих на РМЗ ІА–ІІВ стадії протипухлинної аутовакцини (ПАВ), яка виготовляється з аутологічних пухлинних клітин шляхом обробки їх продуктами життєдіяльності *B. subtilis* 7025 за оригінальною методикою, розробленою в Інституті експериментальної патології, онко-

гії і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України (ІЕПОР) [16]. Дані проміжного аналізу цього дослідження свідчать, що поєднання введення ПАВ з хіміотерапією (схема СМФ) у післяопераційний період поліпшує динаміку імунологічних показників, супроводжується формуванням клітинної відповіді адаптивного імунітету, сприяє зниженню частоти рецидивів та метастазів, а також підвищує показники 2–3-річної виживаності порівняно з такими у пацієнток, яким проводили хірургічне лікування та хіміотерапію за аналогічною схемою [11]. Водночас склалося враження, що ефективність ПАВ певною мірою залежить від морфологічної структури РМЗ: ІТ підвищувала результативність лікування насамперед пацієнток з інфільтруючим протоковим або інфільтруючим дольковим варіантами РМЗ. Питання щодо впливу досліджуваної ПАВ на наявності інфільтруючого фіброзно-скірозного варіанта РМЗ залишилось відкритим.

Мета дослідження — додатковий аналіз динаміки імунологічних показників та ефективності аутовакцинотерапії в комплексному лікуванні хворих на РМЗ ІА–ІІВ стадії залежно від морфологічної структури пухлини.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включено 176 пацієнток з РМЗ ІА–ІІВ стадії, яких лікували в Київській міській онкологічній лікарні у 2000–2003 рр. До основної групи ввійшли 57 пацієнток, які крім стандартного лікування (радикальна операція, ад'ювантна променева терапія в режимі дрібного фракціонування (СВД — $39,2 \pm 0,2$ Гр) та хіміотерапія за схемою

СМФ, 4 курси) одержували в ад'ювантному режимі ПАВ; до контрольної групи — 119.

Докладні характеристики груп за віковим складом, розподілом за стадіями захворювання, гістологічною формою і ступенем диференціювання пухлин, за протоколом протипухлинного лікування (хірургічне чи комплексне) наведено в публікації [11]. Зазначимо лише, що основна і контрольна група зіставні за всіма зазначеними критеріями. Матеріал для виготовлення ПАВ отримували під час операції; вакцину виготовляли в ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України [16]; схема вакцинації, методику імунологічного обстеження та математичної обробки результатів описані раніше [11].

На момент проведення аналізу результатів, описаного в цій публікації, в основній групі досягли 3-річної виживаності після проходження повного курсу лікування 49 пацієнток. Але 5 із них виїхали з Києва і вибули з-під спостереження, а 2 померли з причин, не пов'язаних з прогресуванням РМЗ, і не були включені в математичну обробку результатів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Раніше було показано, що імунологічні ефекти застосування ПАВ співпадають у хворих на РМЗ ПА і ПВ стадії [11]. Аналіз динаміки імунологічних показників залежно від морфологічної структури пухлин хворих основної групи виявив деякі відмінності реакції їх імунної системи на аутовакцинотерапію (табл. 1). До початку вакцинації (1-ше обстеження) показники клітинного складу периферичної крові, рівні Ig різних класів, ЦК, ФНП і ІЛ-2 в плазмі крові, функціональні показники (фагоцитарна активність (ФА), фагоцитарний індекс (ФІ)) нейтрофільних гранулоцитів та реакція гіперчутливості уповільненого типу (РГУТ) на внутрішньошкірне введення ПАВ (0,4 мг за білком) практично не мали відмінностей при різних варіантах РМЗ (інфільтруючий дольковий, інфільтруючий протоковий, інфільтруючий криброзно-скірозної структури). Перед останньою ревакцинацією (3-тє обстеження) статистично достовірної різниці між майже всіма показниками в окремих підгрупах також не було, але відрізнялась динаміка більшості з них (див. табл. 1). У результаті порівняння даних 1-го та 3-го обстеження виявлено, що при інфільтруючому дольковому та інфільтруючому протоковому варіантах РМЗ відносний вміст Т-лімфоцитів практично не змінюється, визначаються тенденції до зниження відносного вмісту 0-лімфоцитів (відповідно на 5,2 і 8%), підвищення вмісту ВГЛ (відповідно на 0,6 і 0,3%). При РМЗ криброзно-скірозної структури динаміка зазначених показників протилежна: вміст Т-лімфоцитів знижується на 10,0%, ВГЛ — на 0,8%, вміст 0-лімфоцитів зростає на 9%. Перед ревакцинацією у хворих з інфільтруючим дольковим і інфільтруючим протоковим варіантами не спостерігали чітких змін ФА і ФІ, у хворих з інфільтруючим криброзно-скірозним РМЗ ФА знизилася на 20,0%, ФІ —

на 25,5%. ФІ в цій підгрупі був достовірно нижчим, ніж у двох інших. При дослідженні вмісту ФНП та ІЛ-2 зниження рівня обох цитокінів у процесі комплексного лікування було найбільш вираженим (відповідно на 63,3 і 40,4%) у хворих на РМЗ з інфільтруючою криброзно-скірозною структурою, які мали найнижчі показники. Відмінності спостерігали і при дослідженні РГУТ. При інфільтруючому дольковому та інфільтруючому протоковому варіантах РМЗ підвищення показника РГУТ при 3-му обстеженні досягало статистичної достовірності; при інфільтруючому криброзно-скірозному варіанті мало вірогідність 85%.

Таким чином, за абсолютними величинами та динамікою показників, що характеризують неспецифічну (вміст ВГЛ, ФІ, ФА, ФНП) ланку протипухлинної імунної відповіді та здатність до формування Т-клітинних реакцій адаптивного імунітету (вміст Т-лімфоцитів, рівень ІЛ-2, РГУТ) у пацієнток з інфільтруючим криброзно-скірозним морфологічним варіантом РМЗ виявлено відмінності від пацієнток з інфільтруючим протоковим та інфільтруючим дольковим варіантами. За сукупністю відмінностей відповідь перших на введення ПАВ можна охарактеризувати як менш сприятливу.

Таблиця 1
Динаміка імунологічних показників під час комплексного лікування із застосуванням ПАВ у хворих на РМЗ залежно від гістологічного варіанта пухлини

Показник	Гістологічний варіант РМЗ ¹		
	Інфільтруючий дольковий	Інфільтруючий протоковий	Інфільтруючий криброзно-скірозний
Лейкоцити, Г/л	6,5 ± 1,2 6,0 ± 1,0	5,2 ± 0,8 5,0 ± 1,0	6,3 ± 1,3 5,5 ± 1,1
Лімфоцити, Г/л	2,1 ± 0,5 1,8 ± 0,4	1,4 ± 0,3 1,2 ± 0,3	2,3 ± 0,6 1,8 ± 0,4
Т-лімфоцити, %	46,1 ± 7,3 45,5 ± 9,4	43,0 ± 6,3 46,5 ± 8,7	50,0 ± 9,9 40,0 ± 7,9
В-лімфоцити, %	4,8 ± 1,0 5,8 ± 1,1	5,6 ± 1,1 5,4 ± 1,1	4,0 ± 0,8 6,0 ± 1,3
0-лімфоцити, %	48,4 ± 9,5 43,2 ± 8,7	51,5 ± 10,5 43,5 ± 10,2	46,0 ± 9,1 55,0 ± 3,9
ВГЛ, %	1,7 ± 0,3 2,3 ± 0,5	1,3 ± 0,3 1,6 ± 0,5	2,0 ± 0,4 1,2 ± 0,1***
IgA, г/л	3,6 ± 0,8 2,9 ± 0,5	3,0 ± 0,5 2,1 ± 0,6	2,7 ± 0,6 2,4 ± 0,5
IgM, г/л	1,2 ± 0,2 1,3 ± 0,2	1,7 ± 0,3 2,0 ± 0,4	1,0 ± 0,2 1,2 ± 0,2
IgG, г/л	15,2 ± 2,6 13,7 ± 2,2	10,8 ± 2,2 12,2 ± 2,0	12,6 ± 2,5 12,6 ± 2,6
ЦК, опт. од.	92,1 ± 14,7 63,2 ± 17,4	71,8 ± 12,5 67,0 ± 13,3	87,0 ± 17,5 70,0 ± 14,1
ФА, %	96,2 ± 16,4 85,5 ± 13,3	93,5 ± 13,2 92,0 ± 16,2	87,0 ± 17,3 69,5 ± 5,8
ФІ, %	6,8 ± 1,2 6,4 ± 1,3	5,8 ± 1,2 5,8 ± 0,8	5,1 ± 1,0 3,8 ± 0,8*
ФНП, нг/мл	0,121 ± 0,024 0,111 ± 0,026	0,204 ± 0,036 0,120 ± 0,042	0,131 ± 0,033 0,048 ± 0,019
ІЛ-2, пкг/мл	177,8 ± 35,3 108,9 ± 26,1	139,2 ± 25,0 88,6 ± 15,9	80,1 ± 21,2 47,7 ± 6,6
РГУТ, см	5,25 ± 0,92 12,61 ± 1,5**	6,71 ± 1,16 18,0 ± 2,62**	5,87 ± 0,97 9,06 ± 1,87

¹У чисельнику результати 1-го обстеження, у знаменнику — 3-го; *p < 0,05 порівняно з іншими гістологічними варіантами РМЗ; **p < 0,05 порівняно з результатом 1-го обстеження; ***0,05 < p < 0,1 порівняно з інфільтруючим дольковим варіантом РМЗ.

Загальна 3-річна виживаність пацієнток основної групи 90,5 ± 4,5% (38 із 42), ПА стадії — 92,8 ± 4,9 (26

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

з 28), ПВ стадії — $85,7 \pm 9,4\%$ (12 із 14); в контрольній групі відповідно — $74,8 \pm 4,0$ (89 з 119; $p < 0,05$), $86,2 \pm 4,5$ (50 з 58), $63,9 \pm 6,1$ (39 з 61; $p = 0,1$). У пацієнток, яким вводили ПАВ, рецидивів пухлини не виявлено (0 із 52 випадків), у контрольній групі рецидиви розвинулись у 10 пацієнток із 119 ($8,0 \pm 2,58\%$, $0,1 > p > 0,05$ порівняно з основною групою; $6,8\%$ при РМЗ ПА стадії та $9,0\%$ ($p < 0,05$) при РМЗ ПВ стадії). Середній термін виникнення рецидивів у контрольній групі становив $17,4 \pm 4,4$ міс. Про вплив ПАВ на розвиток метастазів РМЗ свідчить те, що на сьогодні загальна частота метастазів у основній групі становить $7,0 \pm 3,4$ проти $27,0 \pm 4,1\%$ ($p < 0,5$) в контрольній. При аналізі залежно від стадії захворювання одержано якісно подібний результат: при ПА стадії — $2,8\%$ в основній групі проти $19,0\%$ ($p < 0,05$) в контролі, при ПВ стадії — відповідно $14,3$ проти $34,4\%$ ($0,1 > p > 0,05$). Тривалість періоду до прогресування захворювання (розвиток метастазів) у основній групі становила $34,2 \pm 1,0$ міс, в контрольній — $29,2 \pm 0,6$ міс ($p < 0,05$).

При першому аналізі результатів застосування ПАВ у комплексному лікуванні хворих на РМЗ нами було зроблено висновок, що аутовакциноterapia має позитивний вплив (що збільшується з часом спостереження) на виживаність хворих з інфільтруючим дольковим та інфільтруючим протоковим РМЗ ПА–ПВ стадії, а за наявності інфільтруючої криброзно-скірозоної морфологічної структури РМЗ 3-річна виживаність в основній групі нижча, ніж у контрольній [11]. Повторний аналіз підтвердив цей висновок (табл. 2).

Таблиця 2

Виживаність пацієнток контрольної та основної груп залежно від морфологічної структури пухлини

Морфологічна структура РМЗ	Виживаність, % ¹				
	1-річна		3-річна		
	Конт- рольна	Основна	Конт- рольна	Основна (за даними 2003 р.)	Основна (за даними 2005 р.)
Інфільтруючий дольковий	$97,6 \pm 2,3$ (42/43)	$95,4 \pm 4,3^2$ (20/20)	$74,4 \pm 6,7$ (32/43)	$90,0 \pm 9,0^2$ (8/8)	$94,7 \pm 5,0^{2***}$ (17/17)
Інфільтруючий протоковий	$98,3 \pm 1,7$ (58/59)	$96,4 \pm 3,4^2$ (26/26)	$74,6 \pm 5,7$ (44/59)	$88,9 \pm 10,4$ (8/9)	$94,7 \pm 5,0^{2*}$ (17/17)
Інфільтруючий криброзно-скірозоаний	$92,8 \pm 6,9$ (13/14)	$90,0 \pm 9,0^2$ (8/8)	$92,8 \pm 6,9$ (13/14)	$40,0 \pm 21,9^*$ (2/5)	$50,0 \pm 17,6^{***}$ (4/8)

¹У дужках у чисельнику — кількість пацієнток, які були живі, у знаменнику — кількість пацієнток, що знаходяться під спостереженням протягом відповідного часу; ²розраховано з поправкою Ван дер Вардена; * $p < 0,05$; ** $p < 0,05$; *** $0,05 < p < 0,1$ порівняно з показником контрольної групи.

Певна залежність ефектів застосування ПАВ від морфологічної структури РМЗ може бути пов'язана як з особливостями самої пухлини, так і зі станом організму взагалі. Зокрема, в наших дослідженнях ми спостерігали різноспрямовану динаміку імунологічних показників у хворих з інфільтруючим дольковим і інфільтруючим протоковим з одного боку, та інфільтруючим протоковим варіантом РМЗ криброзно-скірозоної структури — з іншого, що свідчить

про відмінності реакції на вакцинацію з боку імунної системи. За даними кореляційного аналізу наявний позитивний зв'язок між тривалістю періоду до прогресування хвороби та зростанням РГУТ ($r = 0,73$; $p < 0,01$) або резервом функціональної активності (показник ФІ) фагоцитуючих клітин ($r = 0,583$; $p < 0,05$). У дослідженні [17] встановлено, що рівні ФНП- α та антитіл до цього білка, ІЛ-2, -1 β та -4 у пацієнток із пухлинними захворюваннями в молочній залозі залежать від характеру процесу (доброякісний чи злоякісний). Вміст ФНП- α і антитіл до нього варіював також залежно від ступеня диференціювання РМЖ [17]. Встановлено, що хворі із зазначеними морфологічними варіантами значно відрізняються і за особливостями обміну речовин, зокрема ліпідного обміну: більшість хворих з інфільтруючим дольковим та інфільтруючим протоковим варіантами РМЗ мають нормоліпідемічний тип ліпідного обміну, в той час як хворі з криброзно-скірозоном належать до гіполіпідемічного типу [18]. Щодо характеристики клітин та стромы цих морфологічних структур РМЗ відомо, що інфільтруючий дольковий і інфільтруючий протоковий варіанти РМЗ відрізняються від криброзно-скірозоного за експресією ряду лектинів та їх рецепторів. При криброзно-скірозоній структурі РМЗ манозо- та галактозовмісні рецептори визначаються переважно у стромі, а пухлинні клітини майже не мають цих функціональних груп [19]. Відомо, що манозовмісні рецептори важливі для взаємодії антигенів з клітинами імунної системи [20], тому їх низький рівень на клітинах РМЗ криброзно-скірозоної структури може знижувати імуногенність ПАВ, виготовлених з таких пухлин.

Таким чином, сукупність отриманих результатів підтвердила перспективність ад'ювантного режиму застосування ІТ з використанням ПАВ при хірургічному чи комплексному лікуванні хворих з інфільтруючою дольковою чи інфільтруючою протоковою структурою РМЗ ПА–ПВ стадії. Доцільність та схеми застосування досліджених ПАВ у лікуванні хворих із інфільтруючою криброзно-скірозоною структурою РМЗ, а, можливо, і методика виготовлення ПАВ потребують подальшого дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

- Білинський БТ, Шпарик ЯВ. Сучасні проблеми медикоментозної терапії раку грудної залози. Львів: Галицька видавнича спілка, 2001. 160 с.
- Высоцкая ИВ, Летягин ВП, Абашин СЮ, Погодина ЕМ. Лечение ранних форм рака молочной железы. Москва, 2002. 112 с.
- Чешук ВС, Перепелица ОП, Дроздов ВМ та ін. Вплив ад'ювантної поліхіміотерапії на 10-річні результати лікування хворих на рак молочної залози I–II стадії. Укр хіміотерапевтич журн 2004; (1): 62–5.
- Юрченко ОВ, Волкова ЕД, Русецкая СИ и др. Иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов стероидных гормонов и Е-кадгерина как возможных маркеров прогноза у больных раком молочной железы. Онкология 2004; 6 (4): 252–8.

5. Жукова ЛГ, Жуков НВ. Молекулярные маркеры в прогнозировании результатов лечения рака молочной железы. Рос онкол журн 2003; (5): 43–8.
6. Красильников МА. Современные подходы к изучению механизма эстрогеннезависимого роста опухолей молочной железы. Вопр онкологии 2004; 50 (4): 399–405.
7. Oldham RK, Blumenschein G, Schwartzberg L, et al. Combination biotherapy utilizing interleukin-2 and alpha interferon in patients with advanced cancer: a National Biotherapy Study Group Trial. Mol Biother 1992; 4: 4.
8. Slamon D, Leyland Jones B, Shak S, et al. Addition of Herceptin (humanized anti-HER-2 antibody) to first line chemotherapy for HER-2 overexpressing metastatic breast cancer (HER-2+/MBC) markedly increases anticancer activity: a randomized, multinational controlled phase III trial [Abstract 377]. Proc Am Soc Clin Oncol 1998; (16): 377.
9. Орел ВЭ, Тарутинов ВИ, Ляшенко АА и др. Использование модифицированных аутологичных опухолевых клеток для послеоперационной иммунотерапии больных раком молочной железы. Проблемы онкоиммунологии: науки та прикладні аспекти. Матер наук-практ конф. Онкология 2003; 5 (2): 161.
10. Гриневич ЮА, Фильчаков ФВ. Адоптивная иммунотерапия и ее влияние на эффективность лечения больных онкологического профиля. Онкология 2003; 5 (2): 90–5.
11. Зайчук ВВ, Потебня ГП, Лисовенко ГІ та ін. Ефективність застосування протипухлинної аутовакцини в комплексному лікуванні хворих на рак молочної залози II стадії. Онкологія 2004; 6 (1): 52–8.
12. Потебня ГП, Лисовенко ГС, Савцова ЗД и др. Противоопухолевые вакцины: перспективы применения в клинической онкологии. Онкология 2004; 6 (3): 167–74.
13. Потебня ГП, Скляр СЮ, Бендюг ГД и др. Влияние аутовакцины на показатели иммунной системы и гормональный гомеостаз при комплексном лечении больных раком молочной железы. Онкология 2004; 6 (3): 175–9.
14. Жильчук ВС, Воронцова АЛ, Кудрявец ЮЙ та ін. Вплив неoad'ювантної інтерферонотерапії на патоморфоз та імуногістохімічні особливості раку молочної залози. Онкологія 2005; 7 (2): 157–60.
15. Dillman R, Wiemann M, Nayak S, et al. Interferon-gamma or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administered as adjuvants with a vaccine of irradiated autologous tumor cells from short-term cell line cultures: a randomized phase 2 trial of the cancer biotherapy research group. J Immunother 2003; 26 (4): 367–73.
16. Патент 7А61К35/12, 38/01, 38/17 № 57869 Україна. «Спосіб одержання протипухлинної аутовакцини» / Потебня ГП, Лисовенко ГС, Черемшенко НЛ, Танасієнко ОА, Чехун ВФ / (Україна); № 2001064158; Заявл 15.06.2001; Опубл 15.07.2003. Бюл № 7.
17. Аутеншлюс АИ, Иванова ГГ, Сидоров СВ и др. Содержание цитокинов и антител к ФНО-α у больных раком молочной железы и фиброаденоматозом. Иммунология 2003; 24 (3): 140–2.
18. Симонова ЛИ, Гертман ВЗ, Пушкарь СИ. Липидный статус у больных раком молочной железы I–II стадии. Онкология 2002; 4 (3): 236–7.
19. Пашенко СН. Распределение рецепторов лектинов при раке молочной железы различной гистологической формы и степени злокачественности. Онкология 2003; 5 (4): 275–9.
20. Боброва НА, Кайдашев ИП. Влияние некоторых медиаторов на экспрессию маннозосодержащих структур мембран лейкоцитов *in vitro*. Иммунология 1988; (1): 13–5.

EFFICACY OF ANTI-TUMOR VACCINES IN TREATMENT OF BREAST CANCER PATIENTS WITH VARIOUS MORPHOLOGIC STRUCTURES OF THE TUMOR

V.V. Zajchuk, I.B. Schepotin, V.E. Cheshuk, G.P. Potebnya, G.S. Lisovenko, O.V. Ponomaryova, O.M. Karaman, A.V. Savosta, Z.D. Savtsova

Summary. *The paper analyses the results of applying in breast cancer (BC) patients (stage II) an anti-tumor autovaccine (AAV) produced by way of treatment of autologous tumor cells with synthesis products of B. subtilis 7025, depending on the stage of the BC morphological structure. It is shown that the use of AAV is efficient in patients with infiltrative lobular and infiltrative ductular BC structures. The appropriateness and schedules of application of the studied AAVs in the treatment of patients with infiltrative fibrous serous BC structure needs further investigation. For immunological monitoring of the vaccinated BC patients, it is advisable to apply delayed skin reaction and measure the activity of heterophilic leukocytes.*

Key Words: breast cancer, morphological structure, anti-tumor autovaccine, efficacy.

Адреса для листування:

Караман О.М.
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
E-mail: savtsova@onconet.kiev.ua