

*В.Е. Чешук  
Л.М. Захарцева  
Н.М. Бережная*

*Национальный медицинский  
университет  
им. А.А. Богомольца  
МОЗ Украины*

*Институт экспериментальной  
патологии, онкологии  
и радиобиологии  
им. Р.Е. Кавецкого  
НАН Украины, Киев, Украина*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, рецепторы эстрогена и прогестерона, HER-2/neu, химиотерапия, эксплантаты опухоли, культивирование, диффузионные камеры.

## ИЗУЧЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЭКСПЛАНТАТОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ К ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ПРЕПАРАТАМ

**Резюме.** Проведен сравнительный анализ экспрессии гормональных рецепторов, HER-2/neu в клетках рака молочной железы и характера роста культур эксплантатов опухоли в диффузионных камерах в среде с противоопухолевыми препаратами (доксорубин, эпирубин, циклофосфамид, флуороурацил). Не выявлена корреляция между уровнем экспрессии рецепторов гормонов и особенностями роста опухолевых эксплантатов под влиянием цитостатиков. Использование методики изучения роста эксплантатов опухолей молочной железы в диффузионных камерах с цитостатиками позволяет индивидуализировать подход к химиотерапии.

### ВВЕДЕНИЕ

Результаты лечения при раке молочной железы (РМЖ) во многом зависят от качества диагностики заболевания и проведения системной терапии. Оперативное вмешательство обеспечивает достаточно радикальное местное лечение, что наряду с повышением качества ранней диагностики делает вполне обоснованным проведение органосохраняющих операций. Принимая во внимание, что уже на ранних стадиях РМЖ могут образовываться микрометастазы, а также тот факт, что прогноз заболевания зависит от метастатического потенциала опухоли и от жизнеспособности метастазирующих клеток [1], нет необходимости стремиться к увеличению объема оперативного вмешательства. Больше внимание следует уделять системной терапии. Именно наличие микрометастазов (оккультных метастазов) у многих больных обуславливает необходимость проведения адъювантного лечения для увеличения безрецидивного периода и улучшения выживаемости [2].

Известно, что адъювантная химиотерапия способствует улучшению выживаемости больных, особенно в предменопаузальный период, при наличии метастазов опухоли в лимфатических узлах [3, 4], предупреждает рост микрометастазов, способствует устранению клеток опухоли, которые попали в кровяное русло во время операции [5, 6], а также подавлению функции яичников [7]. Доказана эффективность адъювантной химиотерапии и у больных после наступления менопаузы, у пациенток с метастазами в лимфатических узлах при отсутствии экспрессии гормональных рецепторов в опухоли [8]. Все вышеизложенное свидетельствует о целесообразности проведения химиотерапии в послеоперационный период у больных с повышенным риском

образования микрометастазов и прогрессирования заболевания. В результате исследований, выполненных различными авторами [9, 10], были накоплены данные о целесообразности проведения профилактической химиотерапии больным РМЖ I стадии с опухолью более 1 см в диаметре, при отсутствии экспрессии гормональных рецепторов в опухоли, низкой степени дифференцировки опухоли и наличии других неблагоприятных прогностических факторов.

К сожалению, далеко не всегда проведение химиотерапии обеспечивает стойкое и длительное излечение больных РМЖ. Это обусловлено тем, что существуют клоны (кластеры) клеток, которые не чувствительны к химиотерапии. Развитие метастазов в различные сроки после адъювантной химиотерапии (особенно у больных группы высокого риска) свидетельствует о неспособности химиотерапии уничтожить все микрометастазы. В то же время повышение показателей выживаемости у пациенток, получавших химиотерапию, доказывает принципиальную возможность улучшения результатов лечения [11, 12]. Следует учесть и еще один важный аспект проведения химиотерапии больных РМЖ — развитие резистентности к цитостатикам в процессе лечения или в самом начале терапии [13].

Из приведенных данных следует, что современная клиническая онкология нуждается в развитии общей стратегии химиотерапии, которая включает выбор схем и отдельных компонентов на основе прогностических факторов. Не менее важным является и разработка критериев подбора больных для химиотерапии. Следует отметить, что о последних известно меньше, чем о критериях для проведения гормональной терапии. В результате возникает ситуация,

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

при которой кандидатами для проведения химиотерапии в первую очередь становятся больные без признаков гормончувствительности опухоли [11].

На основании учета традиционных прогностических факторов (наличие метастазов в лимфатических узлах, размер опухоли, степень злокачественности по Bloom—Richardson или Ellis, уровень экспрессии гормональных рецепторов) выделяют две группы больных. Первая группа — лица с высоким риском рецидива заболевания, у которых наблюдается положительный эффект адъювантной терапии, включающей антрациклины; вторая группа — больные с низким риском и благоприятным долгосрочным прогнозом. Больным второй группы можно рекомендовать адъювантную химиотерапию по схеме CMF [14], которая является общепризнанной с 70-х годов XX столетия.

В настоящее время выявлен ряд прогностических факторов, которые позволяют с определенной степенью вероятности предполагать характер ответа опухоли на какой-либо вид терапии. Одним из таких факторов, как известно, является уровень экспрессии белка HER-2/neu [15, 16]. Обнаружение в клетках РМЖ гиперэкспрессии этого рецепторного белка свидетельствует о более высоком метастатическом потенциале опухоли, низкой чувствительности к гормональной терапии и химиотерапии [17]. Для лечения таких больных разработаны эффективные методы биотерапии с использованием рекомбинантных моноклональных антител, направленных против HER-2/neu [18, 19], комбинация которых с некоторыми цитостатиками (доксорубин, паклитаксел, доцетаксел) характеризовалась синергизмом эффекта в доклинических испытаниях. Это было подтверждено и в рандомизированных клинических исследованиях (значительное повышение частоты возникновения объективных ответов и увеличения продолжительности ремиссии в сравнении с только классической химиотерапией) [20–22].

Существует мнение, что химиотерапия может быть более эффективна при повышении доз противоопухолевых препаратов. Однако в настоящее время ряд исследователей скептически оценивают результаты высокодозовой химиотерапии.

Эффективность химиотерапии во многом зависит от индивидуальной чувствительности различных опухолей к разным цитостатикам. Определение чувствительности опухоли к противоопухолевым препаратам позволит прогнозировать эффект либо его отсутствие и избежать в ряде случаев прогрессирования болезни после применения стандартных схем лечения.

Существуют методы определения чувствительности опухоли к цитостатикам на основании оценки результатов инкубации в их присутствии культур и гомогенатов опухолевых клеток [23, 24], а также непрямые методы оценки чувствительности опухоли к противоопухолевым препаратам (ППП), например, оценка степени инактивации тиолов в

сыворотке крови под действием цитостатиков. Благодаря использованию этого метода установлена прямая зависимость между степенью чувствительности опухоли к ППП и степенью инактивации тиолов [25]. Оценивая в целом состояние вопроса о выборе критериев для назначения адъювантной химиотерапии больным РМЖ, к сожалению, приходится констатировать, что их надежность при сравнении отдельных случаев колеблется.

В качестве одного из важных критериев, как нам представляется, могла бы быть использована чувствительность эксплантатов РМЖ к ППП в условиях культивирования в диффузионных камерах. Цель исследования — определение индивидуальной чувствительности эксплантатов РМЖ к ППП в условиях культивирования эксплантатов в диффузионных камерах параллельно с определением экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона (РЭ, РП) и белка HER-2/neu.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследована 21 больная РМЖ в возрасте 32–74 лет. Стадия T1N0M0 диагностирована у 13 пациенток, T1N1M0 — у 4, T2N1M0 — у 2; T2N2M0 — у 1, T4N2M1 — у 1 (табл. 1).

Таблица 1  
Исходные характеристики опухолевого процесса у обследованных больных

Стадия	Степень дифференцировки опухоли (G)			Гистологическая структура опухоли		
	G1	G2	G3	Инфильтрирующий дольковый рак	Инфильтрирующий протоковый рак	Инфильтрирующий криброзный рак
T1N0M0	1	11	1	6	6	1
T1N1M0	—	4	—	2	2	—
T2N1M0	1	—	—	—	1	—
T2N2M0	—	1	—	1	—	—
T2N1M1	—	1	—	—	1	—
T4N2M1	—	—	1	1	—	—
Всего	2	17	2	10	10	1

Во всех случаях лечение начинали с секторальной резекции молочной железы и экспресс-патогистологического исследования опухоли; предоперационную лучевую, химио- и гормональную терапию не проводили. Чувствительность опухолевых клеток к наиболее часто используемому для лечения больных РМЖ ППП определяли на основании данных культивирования эксплантатов опухолей в диффузионных камерах.

Из удаленной во время операции опухоли в стерильных условиях вырезали фрагменты ткани, лишённые сосудов и очагов некроза. Полученную ткань (эксплантат) измельчали на кусочки диаметром до 1 мм, помещали на фильтры (диаметр пор 0,22–0,23 мкм) диффузионной камеры, состоящей из двух плотно входящих один в другой тефлоновых колец. Диффузионные камеры помещали в 24-луночные планшеты с культуральной средой RPMI-1640 с добавлением L-глутамина, 20% эмбриональной телячьей сыворотки, 40 мг/л гентамицина и культивировали на протяжении 6 сут при

температуре 37 °С в присутствии 5% CO<sub>2</sub>. После окончания культивирования фильтры диффузионных камер фиксировали спирт-фармолем, окрашивали гематоксилином по Караччи, просветляли в ксилоле и заключали в канадский бальзам [26]. Культивирование тканевых эксплантатов оценивали по обнаружению сфероидов, а также по морфологической 9-балльной системе оценки роста опухолевых эксплантатов *in vitro*, разработанной Н.М. Бережной и соавторами [27].

Индивидуальную чувствительность опухолевых эксплантатов к действию ППП определяли по результатам культивирования опухолевых эксплантатов (контроль), а также с использованием: флуороурацила (ФУ) в дозе 15 мг/кг (производили перерасчет клинической дозы препарата, применяемого в онкологической практике [28], на 2 мл культуральной среды — 0,2 мг); циклофосфида (ЦФ) в дозе 3 мг/кг — 0,06 мг в 2 мл культуральной среды; доксорубина (ДР) в дозе 30 мг/м<sup>2</sup> — 0,01 мг в 2 мл культуральной среды; эпирубина (ЭР) в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> — 0,02 мг в 2 мл культуральной среды.

Наряду с этим устанавливали гистологический тип опухоли. Определение рецепторов гормонов проводили иммуногистохимическим методом с использованием стандартного комплекса стрептовидин—биотин—пероксидаза, МКАТ к рецептору прогестерона (клон PgR 636), РЭ (клон 1D5), а также поликлональных кроличьих антител против онкобелка HER-2/neu («DASCO», Дания) на депарафинованных тканевых срезах, предварительно обработанных на водяной бане в течение 40 мин.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе особенностей роста эксплантатов в условиях культивирования в среде с цитостатиками больных распределили на три группы в зависимости от влияния ППП на характер роста — угнетение, стимуляция или отсутствие изменений. В 1-ю группу включили больных, образцы эксплантатов опухолей которых под влиянием ППП характеризовались отсутствием роста клеток по краю биоптата, выраженной ингибицией роста и деструкцией опухолевых клеток внутри биоптата по сравнению с контролем. Угнетение роста чаще было отмечено в образцах культур с ЭР (рис. 1). Всего в эту группу вошли 9 (43%) пациенток (эксплантаты № 1, 2, 5, 13, 15, 17, 19, 20, 22), средний возраст которых составил 56,6 года. По данным гистологического исследования у 5 больных диагностирован инфильтрирующий протоковый рак, у 4 — инфильтрирующий дольковый рак; все опухоли характеризовались умеренной степенью дифференцировки (G2). При определении уровня РЭ и РП установлено, что у 6 больных клетки опухоли экспрессировали рецепторы гормонов: в 4 случаях — РЭ и РП, в 1 — РЭ, в 1 — РП. В 2 (17,22%) случаях клетки РМЖ не экспрессировали РЭ и РП при повышенной экспрессии Her-2/neu (табл. 2). В эксплантатах этих опухо-

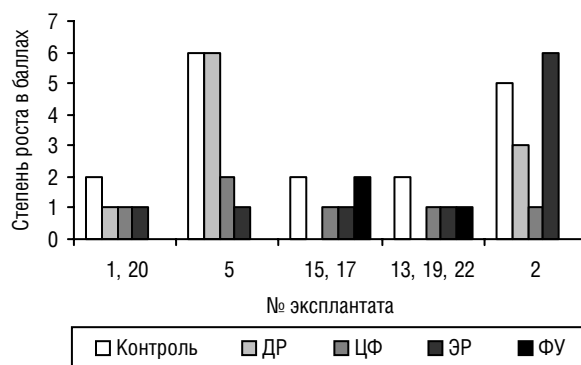


Рис. 1. Результаты культивирования эксплантатов РМЖ у больных 1-й группы под влиянием ППП

лей отмечали угнетение роста под действием ЦФ и ЭР. Результаты культивирования эксплантатов и оценка роста клеток (в баллах) представлены на рис. 1. Не во всех случаях наблюдалась одинаковая степень угнетения роста клеток под действием разных цитостатиков. Например, в эксплантате № 5 не было изменений роста клеток под действием ДР по сравнению с контролем, в то время как под действием ЭР и ЦФ наблюдали интенсивное разрушение клеток и угнетение роста. А в эксплантате № 2 обнаружено угнетение роста клеток опухоли под влиянием ДР и ЦФ, в то время как ЭР оказывал незначительное стимулирующее действие на рост клеток.

Во 2-ю группу вошли 8 (38%) больных, в эксплантатах (РМЖ № 3, 4, 6, 9, 14, 16, 18, 21) которых под влиянием ППП наблюдали стимуляцию роста клеток, миграцию их из биоптата и образование монослоя средней плотности (рис. 2); в отдельных эксплантатах (№ 4) отмечено даже образование конгломератов опухолевых клеток — сфероидов. Средний возраст больных — 58,4 года. Во всех контрольных образцах у пациенток этой группы установлена низкая степень роста — 1 балл. По гистологическому типу у 5 больных диагностирован протоковый рак, у 3 — дольковый. Анализируя степень дифференцировки опухолей данной группы, следует отметить неоднородность данных: в 2 эксплантатах (№ 14, 16) клетки РМЖ были низкой степени дифференцировки (G3); в 2 — высокой (G1) и в 4 — умеренной (G2). Разнообразие степени дифференцировки свидетельствует о том, что эта характери-

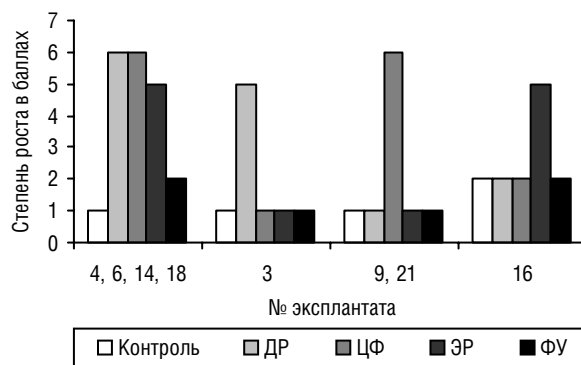


Рис. 2. Результаты культивирования эксплантатов РМЖ у больных 2-й группы под влиянием ППП

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ка опухоли не является прогностическим критерием, определяющим чувствительность клеток к цитостатикам. Все опухоли у пациенток 2-й группы в разной степени экспрессировали гормональные рецепторы (см. табл. 2). В 3 случаях (№ 9, 14, 16) отмечена повышенная экспрессия Her-2/neu, свидетельствующая, согласно данным литературы, о низкой чувствительности к химиопрепаратам.

Третью группу составили образцы опухолей 4 (19%) больных (эксплантаты № 7, 8, 11, 12), в которых не выявлено существенных различий роста клеток по сравнению с контролем (рис. 3). Все опухоли экспрессировали гормональные рецепторы в разной степени, экспрессия Her-2/neu была обнаружена в 1 случае (см. табл. 2).

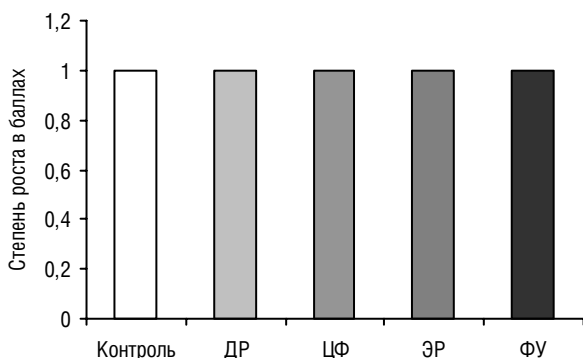


Рис. 3. Результаты культивирования эксплантатов РМЖ (№ 7, 8, 11, 12) у больных 3-й группы под влиянием ППП

ального реагирования эксплантатов опухоли на тот или иной препарат.

Приведенные нами результаты свидетельствуют, что характер роста эксплантатов РМЖ в условиях культивирования их с ППП имеет широкий диапазон индивидуальных колебаний, который отражает чувствительность к отдельным препаратам. При попытке выявить связь между характером роста эксплантатов РМЖ под влиянием ППП и экспрессией в опухолях рецептора HER-2/neu, а также рецепторов гормонов установлено следующее: из 6 случаев, в которых опухолевые клетки проявляли повышенную экспрессию HER-2/neu, в 2 наблюдали угнетение роста, в 3 — его стимуляцию, в 1 — реакция на ППП отсутствовала. Следует отметить, что в HER-2/neu(+)-образцах, в которых отмечали угнетение ППП роста клеток, отсутствовали РЭ и РП. Что же касается проведения параллелей между характером роста эксплантатов и наличием гормональных рецепторов, то четкой зависимости не выявлено.

В соответствии с представленными данными эффект от применения химиотерапии можно предположить у больных 1-й группы, а стабилизацию процесса — 3-й группы. В сумме это составит 62% обследованных. В настоящее время больным проводят индивидуализированную химиотерапию в соответствии с результатами определения чувствительности опухоли к ППП; все пациентки находятся под наблюдением.

Таким образом, под влиянием ППП в эксплантатах опухоли отмечен различный характер роста: угнетение, стимуляция либо отсутствие изменений. Клиническое значение данного метода определения чувствительности РМЖ к ППП будет оценено на основе результатов наблюдения за больными и данных об эффективности проведенного лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Diel IJ, Kaufman M, Goerner R, *et al.* Micrometastatic breast cancer cells in bone marrow at primary surgery: prognostic factor for distant metastasis. *J Clin Oncol* 1992; **10**: 1534–9.
2. Билиньский БТ, Шпарик ЯВ. Сучасні проблеми медикamentозної терапії раку грудної залози. Галицька видавничя спілка. Львів, 2001. 160 с.
3. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, *et al.* Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976; **294**: 405–10.
4. Fisher B, Carbone P, Economou SG, *et al.* L-phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer: a report of early findings. *N Engl J Med* 1975; **292**: 117–22.
5. Nissen-Meyer R, Host H, Kjelegren K, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: As single perioperative treatment and with supplementary long-term chemotherapy. *Adjuvant chemotherapy for cancer. V Orlanda Grune and Stratton* 1987: 253–67.
6. Colleoni M, Bonetti M, Coates S, *et al.* Early Start of Adjuvant Chemotherapy May Improve Treatment Outcome for Premenopausal Breast Cancer Patients With Tumors Not Expressing Estrogen Receptors. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 584–90.
7. Jakesz R, Hausmaninger H, Samonigg H, *et al.* Comparison of adjuvant therapy with tamoxifen and goserelin vs. CMF in premenopausal stage I and II hormone-responsive breast cancer patients: Abstracts and Proceedings from ECCO 10. Vienna, Austria, Sept 12–16, 1999. Abstract 268a.

Таблица 2  
Экспрессия РЭ, РП и Her-2/neu в опухолевой ткани

Группа больных	№ эксплантата	Экспрессия рецепторов в тканевых срезах		
		РЭ (%)	РП (%)	Her-2/neu
1-я	1	60	30	–
	2	60	80	–
	5	30	80	–
	13	60	0	–
	15	*	*	*
	17	0	0	+++
	19	80	80	–
	20	0	80	–
	22	0	0	++
2-я	3	60	80	–
	4	60	80	–
	6	60	60	–
	9	30	0	+
	14	60	80	+
	16	80	80	++
	18	30	80	–
	21	80	0	–
3-я	7	60	80	+++
	8	60	80	–
	11	30	30	–
	12	30	0	–

\* Исследование не проводилось.

Анализ результатов изучения роста *in vitro* эксплантатов РМЖ позволяет говорить о том, что опухолевые клетки у одной и той же больной могут проявлять различную чувствительность к действию отдельных ППП. Из этого следует, что терапевтическая эффективность использования ППП может быть повышена с учетом особенностей индивиду-

8. **Albain KS, Green S, Osborne K, et al.** Tamoxifen versus cyclophosphamide, Adriamycin and 5-FU plus either concurrent or sequential tamoxifen in postmenopausal, receptor-positive, node-positive cancer: a Southwest Oncology Group phase III intergroup trial (SWOG-8814, INT-0100). *Proc ASCO* 1997; **16**: 128a.

9. **Early Breast cancer Trialists Collaborative Group.** Polychemotherapy for early breast cancer; An overview of the randomized trials. *Lancet*. 1998; **352**: 930–42.

10. **Albain K, Green S, Ravdin P, et al.** Overall survival after cyclophosphamide, adriamycin, 5-FU and tamoxifen (CAFT) is superior to T alone in postmenopausal, receptor(+) breast cancer: new findings from phase III Southwest Oncology Group Intergroup trial S8814 (INT-0100). Program and abstracts of the 37th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; San Francisco, California May 12–15, 2001, Abstract 94.

11. **Моисеенко ВМ, Семиглазов ВФ, Тюлядин СА.** Современное лекарственное лечение местно-распространенного и метастатического рака молочной железы. Грифон: Санкт-Петербург, 1997. 254 с.

12. **Семиглазов ВФ.** Адювантная химиотерапия рака молочной железы. IV рос онкол конф. Москва, 21–23 ноября 2000.

13. **Барышников АЮ, Степанова ЕВ.** Проблемы лекарственной резистентности. Материалы третьей ежегод Рос онкол конф 29 ноября — 1 декабря 1999 года, Санкт-Петербург.

14. **Fisher B, Dignam J, Mamounas E, et al.** Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-negative tumors: Eight-year results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 1982–92.

15. **Paik S, Bryant J, Park C, et al.** erB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; **30**: 1361–70.

16. **Thor A, Berry D, Budman D, et al.** erB-2, p-53 and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; **90**: 1346–60.

17. **Tripathy D, Benz C.** Growth factors and their receptors. In: Shapiro CL and Henderson IC (eds): *New Directions in Breast Cancer Research and Therapeutics*. Hematology Oncology Clinics of North America, Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company, 1994.

18. **Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al.** Phase III study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 737–44.

19. **Cobleigh M, Vogel C, Tripathy D, et al.** Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 2639–48.

20. **Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, et al.** Addition of Herceptin (humanized anti-HER2 antibody) to first line chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2+/mbc) markedly increases anticancer activity: A randomized, multinational controlled phase III trial. *Proc Am Clin Oncol* 1998; **17**: (abstr 377) 98a.

21. **Norton L, Slamon D, Leyland-Jones B, et al.** Overall survival advantage to simultaneous chemotherapy plus the humanized Anti-HER2 monoclonal antibody Herceptin in HER2-over-

expressing metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; **18**: (abstr 483) 127a.

22. **Hudis C.** Chemotherapy for early stage breast cancer. *ASCO Education Book*, New Orleans, 2000: 266–73.

23. **Aapro MS.** Clonogenic assays in the evaluation of antitumor chemotherapy. *Schweiz Med Wochenschr* 1987; **117**: 1266–9.

24. **Takamura Y, Kobayashi H, Taguchi T, et al.** Prediction of chemotherapeutic response by collagen gel droplet embedded culture-drug sensitivity test in human breast cancers. *Int J Cancer* 2002; **98**: 450–5.

25. **Кулик ГИ, Шпилевая СИ, Тарутинов ВИ и др.** Использование сыворотки крови больных раком молочной железы в качестве тест-объекта для определения индивидуальной чувствительности опухоли к противоопухолевым препаратам. VII Рос нац конгр «Человек и лекарство». Тез докл Москва, 2000. 265.

26. **Якимович ЛВ, Бережная НМ, Семенова-Кобхарь РА и др.** Использование метода диффузионных камер для выявления больных со злокачественными образованиями, подлежащих иммунотерапии рекомбинантным интерлейкином-2. Информ письмо. Киев, 1988. 10 с.

27. **Бережная НМ, Ковальчук ЕВ, Денисевич ТВ и др.** Сравнительная оценка особенностей влияния иммуномодуляторов различного происхождения на рост эксплантатов и изолированных опухолевых клеток человека и животных. Эксперим онкология 1996; **18**: 224–50.

28. **Компендиум 1999/2000 — лекарственные препараты/** Под ред В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. Киев: Морион, 1999. 1200 с.

## SUSCEPTIBILITY OF BREAST CANCER EXPLANTS TO ANTI-TUMOR AGENTS

*V.E. Cheshuk, L.M. Zakhartseva, N.M. Berezhnaya*

**Summary:** Findings are reported of a comparative analysis of the expression of hormone receptors, HER-2/neu in breast cancer cells and the growth patterns of cultures from tumor explants in diffusion chambers in the presence of anti-tumor agents (doxorubicine, epirubicine, cyclophosphamide, fluorouracil). No correlation was revealed between the expression levels of hormone receptors and growth patterns of tumor explants in the presence of cytostatic agents. The use of the techniques for studying the growth patterns of breast cancer explants in diffusion chambers with cytostatic agents helps to individualize the approach to chemotherapy.

**Key Words:** breast cancer, estrogen and progesterone receptors, HER-2/neu, chemotherapy, tumor explants, culturing, diffuse cameras.

### Адрес для переписки:

Чешук В.Е.

01000, Киев, ул. Верховинная, 69

Киевская городская онкологическая больница, кафедра онкологии Национального медицинского университета