

ОПУХОЛЕВЫЕ МАРКЕРЫ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.Ф. Семиглазов¹, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор,
В.В. Семиглазов², доктор медицинских наук, профессор,
Г. Дашян¹, кандидат медицинских наук,
А. Бессонов¹, **Р. Палтуев**¹, кандидат медицинских наук,
Т. Семиглазова¹, кандидат медицинских наук,
И. Гречухина¹, **К. Пеньков**¹, **А. Васильев**¹
А. Манихас³, кандидат медицинских наук,
¹НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова,
²СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова,
³Городской клинический онкологический диспансер,
 Санкт-Петербург
E-mail: dgarik@mail.ru

Американское общество клинических онкологов (ASCO) еще в 1996 г. впервые опубликовало основанные на доказательной базе рекомендации по клиническому применению опухолевых маркеров. Рекомендации ASCO обновляются с течением времени Комитетом по обновлению, состоящим из группы экспертов. Последнее обновление руководства по применению опухолевых маркеров было опубликовано в 2000 г. Для выпуска обновления в 2007 г. эксперты расширили спектр рассматриваемых маркеров, включив в него несколько новых. В дополнении был рассмотрен эффект применения генных технологий. Хотя молекулярное субтипирование находится на ранних стадиях развития и подгруппы не определены достаточно четко, использование многопараметровых технологий обладает большим потенциалом.

Ключевые слова: рак молочной железы, онкомаркеры, рекомендации ASCO.

Рекомендации и технологические оценки не всегда соответствуют индивидуальным особенностям пациенток, они не призваны заменить индивидуальное мнение практического врача в отношении конкретной пациентки или клинической ситуации, и не исключают других методов лечения, приводящих к такому же результату. Поэтому ASCO считает приверженность этим рекомендациям добровольной; лечащий врач может руководствоваться ими с учетом конкретной ситуации.

Рекомендации, приведенные в дополнении, содержат описание процедур и схем терапии, применяемых в клинической практике. Эти вмешательства неприменимы в клинических исследованиях, если исследования проводятся с целью оценки инновационных подходов, для осуществления которых необходимы улучшенное стадирование и лечение. В рекомендациях обобщены последние данные литературы. Содержащиеся в них практические указания приведены для выделения вопросов, которые подлежат дальнейшему исследованию.

КЛЮЧЕВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

CA 15–3 и CA 27.29 как маркеры рака молочной железы (РМЖ). Анализы на CA 15–3 и CA 27.29 позволяют определить циркуляцию антигена MUC-1 в периферическом

кровотоке. С момента выхода последних рекомендаций ASCO было опубликовано несколько исследований, подтверждающих прогностическую значимость этих циркулирующих маркеров на ранних стадиях РМЖ [8, 10, 20, 27, 31]. F. Ebeling и соавт. [8], которые провели исследование с участием 1046 пациенток, сообщают, что CA 15–3 прогнозирует худший исход при одномерном, но не многомерном анализе, при котором оценивают такие факторы, как размер опухоли, статус лимфатических узлов, гистологическая степень злокачественности и статус рецепторов эстрогенов. M. Gion и соавт. [10] сообщили о высокой прогностической значимости CA 15–3 в COX-регрессионной модели, которая включала в себя такие параметры, как возраст, эстрогеновый статус и размер опухоли у 362 пациенток без поражения лимфатических узлов. Несмотря на то, что сывороточные маркеры CA 15–3 и CA 27.29, похоже, имеют прогностическую ценность, их роль в диагностике раннего РМЖ остается неясной [18, 30].

В настоящее время недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать CA 15–3 или CA 27.29 для скрининга, диагностики и стадирования.

Роль CA 15–3 и CA 27.29 в определении рецидива после предшествовавшего лечения РМЖ (рекомендации 2007 г.). Несколько хорошо спланированных исследований показали, что на основании прироста показателей CA 15–3 и CA 27.29 после первичной и (или) адъювантной терапии можно предсказать рецидив в 5–6 мес до появления других симптомов или положительных результатов тестирования. Хотя с момента последней публикации рекомендаций ASCO были сообщены результаты нескольких исследований, проведенных с целью определения ценности указанных сывороточных маркеров в предсказании рецидива [6, 7, 12, 19, 32, 42], приходится констатировать отсутствие рандомизированных клинических исследований, которые дали бы ответ на вопрос, влияет ли определение и лечение occultных микрометастазов, идентифицируемых с помощью опухолевых маркеров, на наиболее важные исходы (безрецидивная выживаемость, общая выживаемость, качество жизни, токсичность). Таким образом, пока нет оснований рекомендовать CA 15–3 и CA 27.29 для применения в рутинной практике.

Использование CA 15–3 и CA 27.29 для принятия решения о терапии метастатического РМЖ. С целью наблюдения пациенток с метастатическим РМЖ на фоне терапии CA 15–3 и CA 27.29 могут быть использованы в комплексе с результатами визуальных исследований, данными истории болезни, физикального обследования. Имеющихся сведений недостаточно для того, чтобы рекомендовать применение только CA 15–3 или CA 27.29 для оценки ответа на лечение. Однако в отсутствие оцениваемых другими методами признаков рецидива рост CA 15–3 или CA 27.29 может быть использован для вывода о неэффективности терапии. Необходимо внимательно относиться к интерпретации подъема CA 15–3 или CA 27.29 в первые 4–6 нед после назначения нового лечения, поскольку в эти сроки возможно раннее ложное повышение указанных показателей. Изменения по сравнению с данными рекомендаций 2000 г. отсутствуют.

РАКОВЫЙ ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ АНТИГЕН КАК МАРКЕР РМЖ

Раковый эмбриональный антиген (РЭА): использование в скрининге, диагностике, стадировании и наблюдении боль-

ных РМЖ, получавших первичное лечение. РЭА не рекомендован для скрининга, диагностики, стадирования и наблюдения пациенток с РМЖ, получавших первичное лечение. Изменений по сравнению с рекомендациями, опубликованными в 2000 г., нет.

РЭА: использование для принятия решения о терапии метастатического РМЖ (рекомендации 2007 г.). Уровень РЭА оценивают реже, нежели уровень MUC-1, СА 27.29 или СА 15–3. Лишь у 50–60% пациенток с метастатической формой РМЖ повышен уровень РЭА; для сравнения: подъем уровня MUC-антигена отмечается у 75–90% пациенток [11, 15, 16, 40, 41, 43]. Уровень РЭА минимально комплементарен уровню MUC-1.

С целью наблюдения пациенток с метастатическим РМЖ на фоне терапии РЭА можно использовать в комплексе с результатами визуальных исследований, данными истории болезни, физикального обследования. Имеющихся сведений недостаточно для того, чтобы рекомендовать применение только РЭА для оценки ответа на лечение. Однако в отсутствие оцениваемых другими методами признаков рецидива рост РЭА может быть использован для вывода о неэффективности терапии. Необходимо внимательно относиться к интерпретации подъема РЭА в первые 4–6 нед после назначения нового лечения, поскольку возможно раннее ложное повышение уровня РЭА. Изменений по сравнению с рекомендациями, опубликованными в 2000 г., нет.

Например, в одном из исследований, в которое были включены 53 женщины с метастатическим РМЖ, зафиксирован подъем СА15–3 и РЭА в 94 и 69% случаев соответственно. Уровень РЭА был увеличен только в 1 из случаев, в котором уровень СА 15–3 не был повышен [39]. Из этого можно сделать вывод, что у пациентки с метастатическим заболеванием разумно определять и MUC-1, и РЭА. Если уровень MUC-1 повышен, нет необходимости отслеживать уровень РЭА, но если он не повышен, оценка уровня РЭА может дополнить данные клинического и радиографического обследования.

РЕЦЕПТОРЫ ЭСТРОГЕНОВ И ПРОГЕСТЕРОНА КАК МАРКЕРЫ РМЖ

Рекомендации 2007 г. по оценке эстрогеновых и прогестероновых рецепторов (ЭР и ПР). Уровни ЭР и ПР необходимо определять в каждом случае первичного инвазивного РМЖ и можно оценивать в метастатических поражениях, если это повлияет на планирование лечения. У женщин в пре- и постменопаузе статус рецепторов стероидных гормонов нужно определять для выявления пациенток, которые с наибольшей вероятностью положительно ответят на эндокринную терапию как на ранних стадиях заболевания, так и в случаях метастатической опухоли. Нет достоверных данных, исходя из которых можно было бы проводить рутинную оценку ЭР и ПР для определения рекомендаций по терапии больных протоковой карциномой *in situ* (DCIS), которые являются кандидатами для гормонотерапии.

Содержание ЭР и, возможно, ПР ассоциировано с лучшим прогнозом и, что более существенно, с лучшим ответом на эндокринную терапию как в случае адьювантного лечения, так и при метастатической болезни. Такая терапия предусматривает применение тамоксифена, ингибиторов ароматазы (анастрозол, летрозол, экземестан), необратимых блокаторов ЭР (например, фулвестрант), а также

кастрации (химической или хирургической). Эндокринную терапию используют для предотвращения новых случаев РМЖ, возникновения отдаленных метастазов, а также для лечения пациенток с метастазами. К счастью, большинство современных исследований предусматривают определение уровней ЭР и ПР, применение новых антиэстрогенов и продолжают демонстрировать ценность этих маркеров в предсказании ответа на гормональную терапию.

Однако Комитет по обновлению отмечает недостаточность стандартизации определения уровней ЭР и ПР (в частности, методом иммуногистохимического – ИГХ – исследования) и считает приоритетной задачей дальнейшее совершенствование воспроизводимости теста и точности применения некоторых реагентов. За исключением этих дополнений, прежние рекомендации, касающиеся применения ЭР и ПР для диагностики и лечения инвазивного РМЖ, остаются без изменений.

МАРКЕРЫ ПРОЛИФЕРАЦИИ

Рекомендации 2007 г. по использованию маркеров пролиферации, определяемых методом проточной цитометрии. В настоящее время недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать определение содержания ДНК, S-фазы или других маркеров пролиферации, оцениваемых методом проточной цитометрии, с целью распределения пациенток в группы в зависимости от прогноза. Изменений по сравнению с рекомендациями, опубликованными в 2000 г., нет.

Содержание S-фазы, определяемое методом ДНК-проточной цитометрии, – один из нескольких маркеров пролиферативной активности в образце ткани опухоли молочной железы. В целом повышение уровня маркеров пролиферации свидетельствует о худшем прогнозе у пациенток, не получавших ранее лечения, и может указывать на положительный эффект химиотерапии. Интерпретация результата ДНК-проточной цитометрии как маркера пролиферативной активности осложняется большой вариабельностью методов приготовления тканей, различиями в инструментальном оснащении, в методах конвертирования полученных данных в гистограммы, отражающие соотношение S-фазы. Отметим, что интерпретация результатов отдельных исследований осложняется тем, что многие из них проведены на слишком малых выборках и не имеют статистической значимости. В частности, не производят проспективную оценку исключенных из исследования, исследуемую группу не сравнивают с контрольной, получавшей адьювантное лечение.

Из-за технических вариаций в определении S-фазы методом проточной цитометрии не возможно одобрить методологически разные подходы к получению результата. Тем не менее, если определение S-фазы методом проточной цитометрии проводят подтвержденным способом, в лаборатории, обладающей опытом применения данной техники, то, по всей видимости, подъем уровня S-фазы связан с худшим исходом. Однако существующих данных недостаточно для того, чтобы рекомендовать проточную цитометрию для принятия решений в клинической практике.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МАРКЕРОВ ПРОЛИФЕРАЦИИ ПРИ ПОМОЩИ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение маркеров. Дополнительные маркеры пролиферации были обнаружены методом ИГХ-исследования. Определяли их прогностическую и предсказательную цен-

ность при РМЖ. В перечень этих маркеров входят Кі 67, тимидинкиназа, циклин D, циклин E, ингибиторы циклинов p21 и p27 и топоизомераза II, но перечень этим не ограничивается. Эти количественные показатели пролиферативной активности представляют собой типичные ферменты, вовлеченные в метаболизм ДНК (например, тимидинкиназа), ключевые факторы контроля клеточного цикла (например, циклины p27, p21) и ферменты-модификаторы ДНК (например, топоизомераза II а). Индекс метки Кі 67, MIB-1 и PCNA – ядерные антигены клеточной пролиферации неизвестного функционального назначения, которые присутствуют исключительно в делящихся клетках.

Большинство исследований маркеров направлено на определение их роли в оценке прогноза, в то время как работы по изучению их роли в предсказании эффективности лечения либо отсутствуют, либо проводились на небольших группах больных без рандомизированного сравнения по конкретному маркеру. В связи с этим Кі 67, циклин D, циклин E, p27 и p21, тимидинкиназа и топоизомераза II не могут быть рекомендованы для применения в клинической практике.

В настоящее время нет достаточных данных для того, чтобы рекомендовать измерение Кі 67, циклина D, циклина E, p27, p21, тимидинкиназы, СТК, топоизомеразы II или других маркеров пролиферации для распределения больных на группы в зависимости от прогноза.

HER2 В КАЧЕСТВЕ МАРКЕРА РМЖ

Определение HER2 при РМЖ. Экспрессию и (или) амплификацию HER2 нужно оценивать в каждом выявленном случае инвазивного РМЖ либо при постановке диагноза, либо при выявлении отдаленного метастазирования, чтобы определить необходимость включения трастузумаба в схему адъювантного лечения или лечения метастазов. Другие аспекты практического применения оценки HER2 рассмотрены ниже.

HER2 является членом семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR). Он амплифицирован и гиперэкспрессируется в 15–30% случаев вновь выявленного РМЖ и ассоциирован с более агрессивным поведением опухоли. Несколько примеров клинического применения оценки HER2-статуса у больных РМЖ: [28] – определение прогноза у пациенток, не получавших ранее лечения; [29] – предсказание резистентности к эндокринной терапии или селективной резистентности к тамоксифену, но не к ингибиторам ароматазы; [15] – предсказание относительной резистентности к некоторым схемам химиотерапии, таким как циклофосфамид, метотрексат, фторурацил (СМФ-подобные режимы); [8] – предсказание эффективности антрациклинов или паклитаксела; [10] – предсказание эффекта анти-HER2-терапии, в частности эффекта трастузумаба, лапатиниба, пертузумаба. Было предложено определять уровень циркулирующего внеклеточного домена (ЦВД) HER2 вместо определения HER2 в ткани с целью выявления раннего рецидива, ответа на стандартное лечение или на лечение таргетными препаратами. Уровень HER2 в ткани может быть определен путем оценки экспрессии, например, ИГХ-методом или путем оценки амплификации генов, наиболее часто – методом флюоресцентной *in situ* гибридизации (FISH). Группа экспертов совместно с Колледжем американских патологов (CAP) и ASCO недавно выпустила комплекс

ключевых рекомендаций, касающихся анализа тканевого HER2. Лабораториям, предлагающим данную услугу, рекомендуется ежегодно проходить аккредитацию. Комитет по обновлению согласен с рекомендациями ASCO/CAP.

ЦВД HER2 может определяться в сыворотке или в плазме, наиболее часто – с помощью имеющегося в торговом обращении фермент-соединенного иммуносорбентного анализа (ELISA). Повышение показателя отмечается примерно у 30% пациенток с метастатическим РМЖ [4, 5, 9, 14, 21–26, 38, 46].

Оценка HER2 для определения прогноза ранних форм РМЖ у пациенток, не получающих системной терапии. Амплификация, гиперэкспрессия HER2 и наличие ЦВД в основном ассоциированы с худшим прогнозом. Однако ценность применения данной методики в клинической практике является дискуссионной и использовать HER2 для определения прогноза не рекомендуется. Нет изменений по сравнению с рекомендациями, опубликованными в 2000 г.

Прогностическая значимость гиперэкспрессии HER2 в опухолевой ткани оценивалась в нескольких клинических исследованиях, в большинстве которых выдвигалось предположение, что HER2-позитивность ассоциирована с худшим прогнозом у пациенток, не получавших ранее лечения. Из-за вариабельности применяемых в ИГХ-исследованиях методик и используемых систем оценки результатов нет достаточных оснований для одобрения ИГХ-тестирования HER2 с целью определения прогноза у больных РМЖ. Результаты оценки амплификации HER2 как прогностического фактора представляются более убедительными. Амплификация HER2 чаще ассоциирована с худшим прогнозом, в том числе у больных с негативными лимфатическими узлами. В большинстве исследований с определением в сыворотке крови ЦВД HER2 обнаруживалась связь с более высокой стадией опухоли и повышенной отягощенностью, т.е. подтвердилось, что повышенные уровни циркулирующего HER2 связаны с худшим его прогнозом. Как бы то ни было, сывороточный HER2 сохраняет прогностическую значимость в многовариантных моделях, согласно которым биологическая роль лежит за пределами связи с тканевой экспрессией HER2. В то время как накапливаются факты, свидетельствующие о том, что амплификация/гиперэкспрессия HER2 и(или) появление ЦВД HER2 ассоциированы с худшим исходом, роль этих маркеров в определении прогноза в клинической практике остается неясной, поскольку очень сильное влияние на исход оказывает последующее лечение. Ввиду этого Комитет по обновлению не рекомендует измерение HER2, если единственной целью этого анализа является определение прогноза.

Высокие уровни тканевой экспрессии HER2 или генную амплификацию HER2 необходимо использовать для выявления пациенток, у которых трастузумаб может дать выраженный лечебный эффект при адъювантном лечении РМЖ или при лечении метастатического рака. Нет изменений по сравнению с рекомендациями 2000 г.

Трастузумаб – гуманизированные моноклональные антитела, связывающиеся с ЦВД HER2. Проспективное рандомизированное исследование показало, что трастузумаб улучшает общий ответ на лечение, увеличивает время до прогрессирования заболевания и общую выживаемость при комбинации с химиотерапией в сравнении с таковыми на фоне только химиотерапии у больных метастатической болезнью [37].

Исследования монотерапии II фазы продемонстрировали, что трастузумаб вызывает ответ приблизительно у 15–25% отобранных пациенток [1, 3, 44]. Выбор пациенток для этих исследований основывался на HER2-положительном статусе, определяемом либо в ИГХ-, либо в FISH-исследовании. Предполагается, что у пациенток без HER2-положительного рака положительного эффекта от применения трастузумаба не будет. В одном неопубликованном проспективном рандомизированном исследовании изучалась гипотетическая польза от применения трастузумаба с паклитакселом у пациенток с низким или сомнительным уровнем HER2 при метастатическом РМЖ. Статистически достоверной разницы между результатами не отмечено [34].

Недавно были опубликованы результаты 5 проспективных рандомизированных клинических исследований по адьювантной терапии и 1 небольшому проспективное исследование — по неоадьювантной. Все они продемонстрировали значимое положительное влияние трастузумаба на полный патоморфологический регресс, безрецидивную и общую выживаемость [2, 17, 33, 35, 37]. Как и при исследовании с метастатической стадией, критерием отбора для участия в исследованиях была позитивность по HER2 (либо 3 плюса в ИГХ-исследовании, либо амплификация по FISH >2,0). Таким образом, трастузумаб показан пациенткам с положительным HER2-статусом. Пациентки с HER2-негативным статусом (ИГХ-исследование: 0–2+ или негативные по FISH) не должны получать трастузумаб. Комитет по обновлению отсылает читателя к недавно опубликованным подробным рекомендациям ASCO-CAP по методологии и аккредитации анализов на HER2 [45].

Опубликованные недавно данные проспективного рандомизированного исследования дают основание полагать, что добавление ингибитора тирозинкиназы EGFR лапатиниба к капецитабину дает лучший результат, нежели применение только капецитабина у пациенток с HER2-положительным метастатическим РМЖ. HER2-статус может также быть показанием к терапии лапатинибом и его нельзя расценивать как критерий для отказа от эндокринной терапии у пациенток с ЭР+РМЖ и для выбора конкретного вида эндокринной терапии.

ГЕН P53 КАК МАРКЕР РМЖ

Результатов недавних исследований недостаточно для изменения рекомендаций от 1999 г. Несколько исследователей полагают, что высокий уровень тканевого белка p53, измеренный ИГХ-методом, мутации или делеции гена p53, обнаруженные методами конформационного гель-электрофореза, мануального секвестрирования или в аллельспецифичной полимеразной цепной реакции (ПЦР), являются прогностическими признаками худшего исхода. Согласно данным мета-анализа, выполненного в 1999 г., мутация p53 свидетельствует о независимом риске 1,7 (95% доверительный интервал — ДИ: от 1,2–2,4) как для безрецидивной, так и для общей выживаемости. Однако маловероятно, что ИГХ-исследование p53 дает результаты, достаточно точные для использования в клинической практике, поскольку оно определяет как мутантный p53, так и стабилизированный p53 дикого типа и, наоборот, пропускает делеции p53. В будущем более подходящие методы определения генетических аномалий в p53 дадут возможность проводить более точный анализ связи мутации p53 с клиническим исходом, определив этот ген либо как истинный фактор прогноза, либо как предсказатель ответа на системное лечение.

Существующих данных недостаточно для того, чтобы рекомендовать определение p53 в целях ведения пациенток с РМЖ. Предшествовавшие рекомендации остаются без изменений.

УРОКИНАЗНЫЙ АКТИВАТОР ПЛАЗМИНОГЕНА И ИНГИБИТОР АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА-1 В КАЧЕСТВЕ МАРКЕРОВ РМЖ

Урокиназный активатор плазминогена (UPA) и ингибитор активатора плазминогена-1, определяемые при помощи ELISA на минимальном уровне в 300 мг в свежей или замороженной ткани молочной железы, можно использовать для определения прогноза у пациенток с вновь выявленным РМЖ без поражения лимфатических узлов. ИГХ-исследование этих маркеров не дает точных результатов, а прогностическая ценность методики ELISA при исследовании маленьких образцов ткани не оценивалась. Низкий уровень обоих маркеров ассоциирован с существенно более низким риском рецидива заболевания (особенно у женщин с положительными рецепторами стероидных гормонов, которые получали адьювантную эндокринную терапию). Химиотерапия в этом случае даст минимальный дополнительный эффект. Адьювантная химиотерапия в режиме CMF дает значимую дополнительную пользу в сравнении с группой наблюдения у пациенток с высоким риском рецидивирования, определяемым высокими UPA и PAI-1.

В Европе проводятся исследования с целью дальнейшего изучения ценности методики измерения UPA и PAI-1. В одном из них пациентки рандомизированно разделены на 2 группы, в одной из которых решение, касающееся адьювантной химиотерапии, будут принимать в зависимости от уровней UPA и PAI-1, а в другой — в соответствии с существующими рекомендациями. Тщательно спланированные исследования по оценке роли UPA или PAI-1 в подборе определенного вида химиотерапии и эндокринной терапии крайне необходимы. В целом представляется, что компоненты урокиназной системы активации плазминогена должны стать объектами для дальнейших исследований и терапевтического воздействия.

МНОГОПАРАМЕТРОВЫЙ АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ПРИ РМЖ

У пациенток с впервые диагностированным РМЖ без поражения лимфатических узлов, с ЭР+-статусом методика Oncotype DX можно применять для оценки риска рецидива в случае предшествовавшего лечения тамоксифеном. Oncotype DX можно использовать для выявления пациенток, у которых будет достигнут наилучший терапевтический эффект тамоксифена в адьювантном режиме, и тех, кому не потребуются химиотерапия. Кроме того, пациентки с более высоким значением по шкале рецидива получают сравнительно большую пользу от адьювантной химиотерапии (особенно от CMF), нежели от тамоксифена. В настоящее время нет достаточных данных для заключения о распространении этих выводов на всю гормонотерапию, помимо тамоксифена, или о том, что результаты данного исследования применимы к другим режимам химиотерапии. Их точная клиническая значимость, а также соответствующие показания для применения других многокомпонентных исследований, таких как MammaPrint, так называемая Роттердамская сигнатура и др., пока являются объектом изучения.

Всего рассмотрено 13 категорий маркеров опухолей молочной железы. Оказались достоверно клинически применимыми и были рекомендованы для практического использования следующие категории: СА 15–3; СА 27.29; РЭА (при метастатическом РМЖ); ЭР; ПР; рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2 neu), UPA и PAI-1, а также несколько тестов многопараметровых исследований экспрессии генов. Однако не все способы применения этих маркеров были утверждены. Не продемонстрировали убедительных доказательств своей применимости в рутинной клинической практике следующие маркеры и категории: ДНК/плоидность, определяемая методом проточной цитометрии; p53; катепсин D; циклин D; исследование структуры протеинов; некоторые многопараметровые исследования; определение микрометастазов в костном мозге и циркулирующих в системном кровотоке опухолевых клеток.

Литература

- Baselga J., Tripathy D., Mendelsohn J. et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185 HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 1996; 14: 737–744.
- Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: Results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2–positive operable breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2005; 23: 3676–3685.
- 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: 2639–2648.
- Colomer R., Montere S., Lluch A. et al. Circulating HER-2/neu predicts resistance to Taxol/Adriamycin in metastatic breast carcinoma: Preliminary results of a multicentric prospective study // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 1997; 16: 140 a.
- Colomer R., Montero S., Lluch A. et al. Circulating HER2 extracellular domain and resistance to chemotherapy in advanced breast cancer // *Clin. Cancer. Res.* – 2000; 6: 2356–2362.
- D'Alessandro R., Roselli M., Ferroni P. et al. Serum tissue polypeptide specific antigen (TPS): A complementary tumor marker to CA 15–3 in the management of breast cancer // *Breast. Cancer. Res. Treat.* – 2001; 68: 9–19.
- De La Lande B., Hacene K., Floiras J. et al. Prognostic value of CA 15.3 kinetics for metastatic breast cancer // *Int. J. Biol. Markers.* – 2002; 17: 231–238.
- Ebeling F., Stieber P., Untch M. et al. Serum CEA and CA 15–3 as prognostic factors in primary breast cancer // *Br. J. Cancer.* – 2002; 86: 1217–1222.
- Fehm T., Maimonis P., Weitz S. et al. Influence of circulating c-erbB-2 serum protein on response to adjuvant chemotherapy in node-positive breast cancer patients // *Breast. Cancer. Res. Treat.* – 1997; 43: 87–95.
- Gion M, Boracchi P, Dittadi R, et al. Prognostic role of serum CA15.3 in 362 node-negative breast cancers: An old player for a new game // *Eur. J. Cancer.* – 2002; 38: 1181–1188.
- Gray B. Value of CEA in breast cancer // *Aust. N. Z. J. Surg.* – 1984; 54: 1–2.
- Guadagni F., Ferroni P., Carlini S., et al. Are re-evaluation of carcinoembryonic antigen (CEA) as a serum marker for breast cancer: A prospective longitudinal study // *Clin. Cancer. Res.* – 2001; 7: 2357–2362.
- Hayes D., Bast R., Desch C. et al. Tumor marker utility grading system: A framework to evaluate clinical utility of tumor markers // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 1996; 88: 1456–1466.
- Hayes D., Cirrincione C., Carney W. et al. Elevated circulating HER-2/neu related protein (NRP) is associated with poor survival in patients with metastatic breast cancer // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 1993; 12: 58 a.
- Hayes D., Zurawski V., Kufe D. Comparison of circulating breast cancer associated antigen CA15–3 with CEA in patients with breast cancer // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 1986; 5: 1542–1550.
- Hogan-Ryan A., Fennelly J., Jones M. et al. Serum sialic acid and CEA concentrations in human breast cancer // *Br. J. Cancer.* – 1980; 41: 587–592.
- Joensuu H., Kellokumpu-Lehtinen P., Bono P. et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2006; 354: 809–820, 2006
- Khatcheressian J.L., Wolff A., Smith T. et al. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting // *J. Clin. Oncol.* – 2006; 24: 5091–5097. <http://jco.ascopubs.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=jco&resid=24/31/5091>
- Kokko R., Holli K., Hakama M. Ca 15–3 in the follow-up of localised breast cancer: A prospective study // *Eur. J. Cancer.* – 2002; 38: 1189–1193.
- Kumpulainen E., Keskikuru R., Johansson R. Serum tumor marker CA 15.3 and stage are the two most powerful predictors of survival in primary breast cancer // *Breast. Cancer. Res. Treat.* – 2002; 76: 95–102.
- Leitzel K., Teramoto Y., Konrad K. et al. Elevated serum c-erbB-2 antigen levels and decreased response to hormone therapy of breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 1995; 13: 1129–1135.
- Leitzel K., Teramoto Y., Sampson E. et al. Elevated soluble c-erbB-2 antigen levels in the serum and effusions of a proportion of breast cancer patients // *J. Clin. Oncol.* – 1992; 10: 1436–1443.
- Lipton A., Ali S., Leitzel K. et al. Elevated serum HER-2/neu level predicts decreased response to hormone therapy in metastatic breast cancer // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2000; 19: 71 a.
- Lipton A., Ali S., Leitzel K. et al. Elevated serum Her-2/neu level predicts decreased response to hormone therapy in metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2002; 20: 1467–1472.
- Lipton A., Ali S., Leitzel K. et al. Serum HER-2/neu and response to the aromatase inhibitor letrozole versus tamoxifen // *J. Clin. Oncol.* – 2003; 21: 1967–1972.
- Lipton A., Leitzel K., Ali S. et al. Serum HER-2/neu conversion to positive at the time of cancer progression in metastatic breast patients treated with letrozole vs. tamoxifen // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2003; 22: 3 a.
- Martín A., Corte M., Alvarez A., et al. Prognostic value of pre-operative serum CA 15.3 levels in breast cancer // *Anticancer. Res.* – 2006; 26: 3965–3971. <http://jco.ascopubs.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=anticancer&resid=26/5/B/3965>
- McShane L., Altman D., Sauerbrei W. et al. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies // *J. Clin. Oncol.* – 2005; 23: 9067–9072.
- McTiernan A., Martin C., Peck J. et al. Estrogen-plus-progestin use and mammographic density in postmenopausal women: Women's health initiative randomized trial // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2005; 97: 1366–1376.
- Molina R., Barak V., van Dalen A. et al. Tumor markers in breast cancer: European Group on Tumor Markers recommendations // *Tumour. Biol.* – 2005; 26: 281–293.
- Molina R., Filella X., Alicarte J. et al. Prospective evaluation of CEA and CA 15.3 in patients with locoregional breast cancer // *Anticancer. Res.* – 2003; 23: 1035–1041.
- Nicolini A., Tartarelli G., Carpi A. et al. Intensive post-operative follow-up of breast cancer patients with tumour markers: CEA, TPA or CA15.3 vs MCA and MCA-CA15.3 vs CEA-TPA-CA15.3 panel in the early detection of distant metastases // *BMC Cancer.* – 2006; 6: 269.
- Piccart-Gebhart M., Procter M., Leyland-Jones B. et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2005; 353: 1659–1672.

34. Robertson J., Jaeger W., Szymendera J. et al. The objective measurement of remission and progression in metastatic breast cancer by use of serum tumour markers: European Group for Serum Tumour Markers in Breast Cancer // *Eur. J. Cancer.* – 1999; 35: 47–53.

35. Romond E., Perez E., Bryant J. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2005; 353: 1673–1684.

36. Slamon D., Eiermann W., Robert N. et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin and trastuzumab in HER-2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study.

37. Slamon D., Leyland-Jones B., Shak S. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 // *N. Engl. J. Med.* – 2001; 344: 783–792.

38. Stender M., Neuberg D., Wood W. et al. Correlation of circulating c-erbB extracellular domain (HER 2) with clinical outcome in patients with metastatic breast cancer (MBC) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 1997; 16: 451 a.

39. Tondini C., Hayes D., Gelman R. et al. Comparison of CA15–3 and carcinoembryonic antigen in monitoring the clinical course of patients with metastatic breast cancer // *Cancer. Res.* – 1988; 48: 4107–4112.

40. Tormey D., Waalkes T., Snyder J. et al. Biological markers in breast carcinoma: III Clinical correlations with carcinoembryonic antigen // *Cancer.* – 1977; 39: 2397–2404.

41. Tormey D., Waalkes T. Clinical correlation between CEA and breast cancer // *Cancer.* – 1978; 42: 1507–1511.

42. Valenzuela P., Mateos S., Tello E. et al. The contribution of the CEA marker to CA 15.3 in the follow-up of breast cancer // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2003; 24: 60–62.

43. Veronesi A., Talamini R., Longhi S. et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) in the follow-up of disease-free breast cancer patients // *Tumori.* – 1982; 68: 477–480.

44. Vogel C., Cobleigh M., Tripathy D. et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2002; 20: 719–726.

45. Wolff A., Hammond M., Schwartz J. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2007; 25: 118–145.

46. Yamauchi H., O'Neill A., Gelman R. et al. Prediction of response to antiestrogen therapy in advanced breast cancer patients by pretreatment circulating levels of extracellular domain of the HER-2/c-neu protein // *J. Clin. Oncol.* – 1997; 15: 2518–2525.

TUMOR MARKERS FOR BREAST CANCER

Professor **V.F. Semiglazov**¹, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences; Professor **V.V. Semiglazov**², MD; **G. Dashyan**¹, Candidate of Medical Sciences; **A. Bessonov**¹; **R. Paltuyev**¹, Candidate of Medical Sciences; **T. Semiglazova**¹, Candidate of Medical Sciences; **I. Grechukhina**¹, **K. Penkov**¹; **A. Manikhas**³, Candidate of Medical Sciences; **A. Vasilyev**¹

¹N.N. Petrov Oncology Research Institute, ²Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg Medical University; ³City Clinical Cancer Dispensary, Saint-Petersburg
The American Society of Clinical Oncology (ASCO) first published evidence-based clinical practice guidelines on tumor markers as early as 1996. With the lapse of time, the ASCO guidelines have been updated by the Update Committee consisting of a group of experts. The late update of the guidelines for the use of tumor markers was published in 2000. To issue their update in 2007, the experts expanded a spectrum of the markers in question, by including a few novel ones. In addition, the effect of applying gene technologies was also considered. Although molecular subtyping is still in its infancy and the subgroups have not been rather well defined, the use of multiparameter technologies has a great potential.

Key words: breast cancer, oncomarkers, ASCO guidelines.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КЛАССИФИКАЦИИ РАКА ЛЕГКОГО

А. Акопов, доктор медицинских наук, профессор
НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова
E-mail: akopovand@mail.ru

В последние годы произошли существенные изменения в классификации рака легкого. В статье приведены современные варианты классификации, показана важная роль корректного определения клинико-анатомической, патоморфологической формы рака легкого, точного знания степени распространения опухоли с целью определения прогноза и выбора метода лечения.

Ключевые слова: рак легкого, классификация.

Рак легкого (рак бронха, бронхогенный рак) – злокачественная эпителиальная опухоль, исходящая из стенки бронхов или бронхиол. Это заболевание уникально по нескольким основаниям.

На протяжении последних 100–120 лет распространенность рака легкого во всем мире увеличивалась во много раз быстрее, чем опухолей других локализаций. Так, в начале XX века были описаны (преимущественно патоморфологами) лишь несколько десятков наблюдений бронхогенного рака, а к концу XX века рак легкого стал самой частой злокачественной опухолью человека. В настоящее время темпы роста заболеваемости раком легкого у мужчин несколько замедлились, а в некоторых странах удалось достичь даже некоторого снижения заболеваемости и смертности. Во многих развитых странах отмечается рост заболеваемости раком легкого у женщин. До настоящего времени рак легкого – самая частая причина смерти от онкологических заболеваний. В 2008 г. расчетное количество новых случаев рака легкого в мире составило около 1,6 млн, а умерли от этого заболевания около 1,38 млн больных [4].

Другой причиной уникальности рака легкого является то обстоятельство, что эта опухоль во много раз теснее, чем распространенные злокачественные новообразования других локализаций, связана с четко выраженным экзогенным фактором, определяющим ее возникновение у большинства больных. Таким фактором является табачный дым, т. е. курение.

Для клинициста, занимающегося диагностикой и лечением рака легкого, большое значение имеет корректная классификация раковой опухоли легкого у конкретного пациента. Классифицировать опухоль необходимо сразу по нескольким параметрам: установить клинико-анатомический характер новообразования, определить точный патоморфологический вариант, максимально точно оценить степень распространения. Только правильно классифицировав опухоль, можно судить о прогнозе заболевания, выбрать оптимальную лечебную тактику. На решение этих вопросов и направлен диагностический процесс, который у больных