

## КЛИНИЧЕСКАЯ РОЛЬ IGFBP-3 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ Т1-2НОМО СТАДИЙ

**У.Р. Мамедов**

к.м.н., ст. науч. сотрудник, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва)

**О.И. Костылева**

к.м.н., ст. науч. сотрудник, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва)

E-mail: biochimia@yandex.ru

**В.Д. Ермилова**

к.м.н., вед. науч. сотрудник, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва)

**А.В. Масляев**

врач-онколог, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва)

**И.К. Воротников**

д.м.н., профессор, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва)

Определено содержание IGFBP-3 в сыворотке крови у 291 больной РМЖ Т1-2НОМО стадий иммуноферментным методом до начала лечения и у 75 практически здоровых женщин группы контроля. Обнаружено, что показатель IGFBP-3 был достоверно повышен у больных РМЖ Т1-2НОМО стадий по сравнению с контролем. Маркер IGFBP-3 не отражал стадию РМЖ, не был связан с гистологическим вариантом строения опухоли и не отражал рецепторный статус (РЭ, РП) РМЖ и наличие экспрессии Her2-neu в первичной опухоли. Выявлено, что уровень маркера IGFBP-3 был достоверно ниже в сыворотке крови у больных с «люминальным А» подтипом РМЖ. Несмотря на то, что сывороточный маркер IGFBP-3, исследованный у больных РМЖ Т1-2НОМО стадий, отражал определенные клинико-морфологические и биологические характеристики опухоли, он не может быть использован в диагностике этого заболевания.

**Ключевые слова:** IGFBP-3, рак молочной железы, сыворотка крови.

Рак молочной железы (РМЖ) – гетерогенная злокачественная опухоль, которая представляет несколько гистологических вариантов новообразований, различающихся генотипически, а также клиническим течением заболевания и прогнозом. Это заболевание не теряет своей актуальности для медицинского сообщества, сохраняя лидирующие позиции среди социально значимых патологий. Так, если заболеваемость злокачественными новообразованиями в целом достигает максимума к 70–80 годам, то пик манифестации РМЖ, составляющего 29% от всех злокачественных опухолей, приходится на 45–59 лет. При этом РМЖ – это одна из доминантных причин смерти среди женщин в возрасте от 44 до 55 лет. Мировая статистика свидетельствует о следующем: ежегодно в мире регистрируется 1,4 млн случаев РМЖ с летальным исходом 521 тыс. женщин.

Одной из важных задач клинической онкологии считается идентификация роли различных белков и сигнальных путей, регулирующих злокачественный потенциал опухолевых клеток. Как известно, опухолевые клетки в процессе их роста и селекции приобретают дополнительные свойства, позволяющие им не только выживать, актив-

но пролиферировать, но и инвазировать в окружающие ткани, лимфатические и кровеносные сосуды, выживать в кровеносном русле, противостоять клеткам иммунной системы, прикрепляться и проникать в органы-мишени, в конечном итоге пролиферировать в новом микроокружении, создавая очаги вторичного роста – метастазы. Поиск и характеристика комплекса биомаркеров при злокачественных опухолях, в том числе и РМЖ, является очень важным направлением в молекулярной медицине, так как позволяет охарактеризовать биологические свойства опухоли, определить тактику лечения конкретного больного и оценить прогноз заболевания [1].

Среди большого числа молекулярно-биологических показателей, которые могут влиять на клиническое течение злокачественных опухолей, особое место уделяют системе инсулиноподобных факторов роста (система-IGF), ключевыми представителями которой являются лиганды (IGF-I, IGF-II), рецепторы и шесть типов IGF-связывающих белков сыворотки крови (IGFBP) [2–4].

Благодаря активным исследованиям системы ИФР в последние 10 лет, рядом исследователей установлена прямая зависимость между высоким

уровнем ИФР-I в крови и риском развития некоторых злокачественных опухолей: рака простаты, толстой кишки, легкого, яичников и шейки матки [5, 6].

Помимо исследования роли компонентов системы-IGF в этиологии и патогенезе РМЖ, большое внимание уделяется изучению этих биологически активных молекул как потенциальных диагностических, прогностических и предсказательных маркеров [7], а также возможных мишеней для молекулярно-направленной (таргетной) терапии [8–11].

**Ц е л ь и с с л е д о в а н и я** – анализ клинической роли IGFBP-3 в сыворотке крови больных раком молочной железы с T1N0M0 и T2N0M0 стадиями.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены больные РМЖ с T1N0M0 и T2N0M0 стадиями – 291 пациентка в возрасте от 29 до 75 лет. Средний возраст больных РМЖ с T1N0M0 и T2N0M0 стадиями не различался и составил  $57,2 \pm 1,1$  и  $57,3 \pm 0,8$  лет соответственно. Все пациентки проходили обследование и лечение в ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2006 по 2014 гг. У всех больных РМЖ выявлен впервые и подтвержден данными морфологического исследования новообразования согласно «Международной гистологической классификации рака молочной железы по системе TNM» (AJCC-UICC, 7-е издание, 2010 г.).

Выявлены следующие гистологические варианты РМЖ: дольковый (11,0%), протоковый (43,5%), рак Педжета (11,0%), слизистый (2,7%), смешанный (31,8%). Больные РМЖ T1-2N0M0 стадий характеризовались низкой частотой выявления 1-й степени злокачественности опухоли (G-1) – 31/10,6%. В основном преобладали пациентки со 2-й степенью злокачественности опухоли (G-2) – 208/71%. Группа больных РМЖ T1-2N0M0 стадий с 3-й степенью злокачественности опухоли (G-3) также была немногочисленной (54/18,4%).

В контрольную группу вошли 75 практически здоровых женщин соответствующего возраста.

Концентрацию IGFBP-3 определяли двухэтапным иммуноферментным методом «сэндвичевого типа» реактивами «IGFBP-3 ELISA DSL-10-6600» («Diagnostic System Laboratories Inc.», США) в сыворотке крови больных РМЖ до лечения и у здоровых женщин.

Образцы сыворотки крови: забирали натощак из кубитальной вены в чистую сухую пробирку на

холоду. Для получения сыворотки образцы цельной крови центрифугировали в течение 10 мин при 3000 об/мин на холоду. Надосадочную фракцию (сыворотку) разливали на аликвоты по 0,5 мл и хранили при  $-70^{\circ}$  в течение от двух недель до двух месяцев до проведения иммуноферментного анализа. Измерения проводили на автоматическом универсальном ридере для микроплашек «ELx800» («Bio-Tek Instruments Inc.», США). В соответствии с линейностью метода пробы образцов сыворотки крови, в которых измеренная концентрация выше указанных маркеров превышала верхнюю границу стандартной кривой, разводили входящим в состав набора буфером и исследовали повторно.

У больных РМЖ проведен анализ уровня экспрессии рецепторного белка Her2-neu иммуногистохимическим методом исследования на серийных парафиновых срезах с помощью биотин-стрептавидинового иммунопероксидазного метода с применением антител к белку Her2-neu («Dako», Дания). По интенсивности экспрессии белка Her2-neu в мембранах клеток опухоли больные были разделены на группы: 1) отсутствие экспрессии белка (0 – 1+); 2) наличие экспрессии белка – 2+ – 3+. Дополнительно использовали FISH-метод для выявления экспрессии рецептора Her2-neu.

Экспрессию рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестина (РП) в ткани опухоли изучали с помощью общепринятых иммуногистохимических методов исследования путем окрашивания парафиновых срезов ткани первичных опухолей больных РМЖ с использованием моноклональных антител («Dako», Дания). По интенсивности экспрессии РЭ и РП в цитоплазме и ядрах опухолевых клеток больные были разделены на группы: 1) отсутствие экспрессии (РЭ– и РП–); 2) наличие экспрессии (РЭ+ и РП+).

Выбор основных характеристик и статистических критериев при их сравнении осуществляли после изучения распределения признака и его сравнения с распределением Гаусса по критерию Колмогорова–Смирнова. Для числовых признаков с распределением, соответствующим распределению Гаусса, вычисляли средние значения числовых признаков, стандартное отклонение. Достоверность различий  $p$  рассчитывали дисперсионным анализом, если число групп более двух  $p$  – с учетом множественности сравнений (по критерию Scheffe). При сравнении частот строили таблицы сопряженности признаков. Для расчета  $p$  использовали точный критерий Фишера (при небольших

объемах групп) и непараметрический критерий  $\chi^2$ . Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Определяли чувствительность и специфичность пороговых значений маркеров по 95%-ному доверительному интервалу (ДИ) в группе контроля. Проводили корреляционный анализ Pearson с расчетом коэффициента корреляции и уровня его значимости.

При выборе статистических процедур учитывались методологические требования Международного конгресса по гармонизации GGP «Статистические принципы для клинических исследований» [12]. Все вычисления проводили на персональном компьютере с помощью математических пакетов «Statistica» и SPSS в отделе информационных технологий ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов исследования выявил, что содержание исходного (до лечения) IGFBP-3 в сыворотке крови больных РМЖ T1-2N0M0 стадий было достоверно выше, чем в контроле (средние значения маркера IGFBP-3 составили  $6,3 \pm 1,8$  и  $4,3 \pm 1,5$  мкг/мл соответственно;  $p < 0,0001$ ).

Полученные данные по исходным сывороточным уровням IGFBP-3 у здоровых и больных РМЖ женщин (рис. 1) позволили провести анализ изученного маркера в диагностике заболевания. При разделении группы контроля и группы больных РМЖ T1-2N0M0 стадий по верхнему значению 95% ДИ показателя IGFBP-3 в контроле, равному 6,9 мкг/мл, чувствительность теста составила всего 41,2% (120 из 291), а специфичность – 97,1% (33 из 34). Значения с приемлемыми диагностическими характеристиками методом построения кривых ROC получить не представлялось возмож-

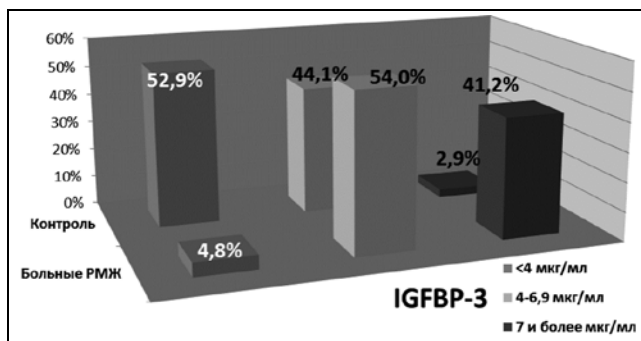


Рис. 1. Частота выявления различных уровней IGFBP-3 в сыворотке крови больных РМЖ T1-2N0M0 стадий и в группе контроля

ным. Следовательно, уровни IGFBP-3, определенные в сыворотке крови, не обладали необходимой диагностической ценностью при подозрении на РМЖ T1-2N0M0 стадий у женщин.

Вместе с тем анализ распределения IGFBP-3 в контроле и в группе больных РМЖ T1-2N0M0 стадий выявил высокосignificant различия ( $p < 0,0001$ ). Так, при значениях сывороточного маркера IGFBP-3 от 7,0 мкг/мл и более вероятность РМЖ многократно превышала вероятность его отсутствия (41,2% против 2,9%). При значении IGFBP-3 менее 4,0 мкг/мл вероятность выявления РМЖ была очень низкой (4,8%), тогда как область значений показателя от 4,0 до 7,0 мкг/мл была наименее информативной; эти значения одинаково характерны как у здоровых женщин (44,1%), так и у больных РМЖ (54%).

Таким образом, маркер IGFBP-3 позволяет с высокой вероятностью разделить больных РМЖ и здоровых примерно у половины (47,1%) обследованных женщин обеих групп. Это указывает на возможность его применения в распознавании РМЖ T1-2N0M0 стадий только как дополнительного биохимического маркера в сочетании с другими клинико-лабораторными методами обследования пациенток.

Проведен анализ связи содержания сывороточного IGFBP-3 с основными клиническими факторами РМЖ T1-2N0M0 стадий. Не установлено корреляционной зависимости между возрастом больных РМЖ T1-2N0M0 стадий и содержанием IGFBP-3 в сыворотке крови. В табл. 1 представлены данные о содержании сывороточного IGFBP-3 в разных возрастных группах больных РМЖ. Как видно из данных табл. 1, значения IGFBP-3 не были значимо связаны с возрастом больных РМЖ T1-2N0M0 стадий.

В табл. 2 представлены данные о содержании IGFBP-3 в сыворотке крови больных РМЖ с учетом стадии опухолевого процесса. У больных РМЖ T1N0M0 и T2N0M0 стадий обнаружено сопоставимое содержание IGFBP-3, поэтому IGFBP-3 не отражал стадию заболевания.

В табл. 3 представлены данные по содержанию IGFBP-3 в сыворотке крови общей группы больных РМЖ до лечения с учетом степени злокачественности опухоли. Следует отметить, что значения IGFBP-3 в сыворотке крови больных РМЖ T1-2N0M0 стадий были достоверно выше при G-3 степени злокачественности опухоли. Кроме того, диагностическая чувствительность в выявлении РМЖ при пороговом значении маркера IGFBP-3,

равном 6,9 мкг/мл, также повышалась с 34,8% при G-1 степени злокачественности до 40,3% при G-2 и до 55,3% – при G-3 степени злокачественности опухоли.

В табл. 4 представлены данные о содержании маркера IGFBP-3 в группах больных РМЖ T1-2N0M0 стадий с учетом гистологического строения опухоли. Все наблюдаемые различия были статистически недостоверными. Данный маркер

IGFBP-3 не отражал гистологический вариант строения опухоли.

Была обнаружена тенденция к снижению содержания IGFBP-3 в сыворотке крови больных РМЖ со статусом опухоли РЭ+ по сравнению с таковым у пациенток с РЭ– опухолями (табл. 5). Значимо меньшее содержание сывороточного IGFBP-3 выявлено у больных с РП– статусом опухоли.

**Таблица 1. Содержание IGFBP-3 в сыворотке крови больных РМЖ T1-2N0M0 стадий в зависимости от их возраста,  $M \pm \sigma$**

Показатель	Возраст больных раком молочной железы, лет				
	До 40 (N=10)	40–49 (N=78)	50–59 (N=75)	60–69 (N=91)	70 и более (N=37)
Уровень IGFBP-3, мкг/мл ( $M \pm \sigma$ )	5,6±1,6	6,2±1,8	6,2±1,8	6,6±1,7	6,0±1,8

Примечание:  $p > 0,05$ .

**Таблица 2. Содержание IGFBP-3 в сыворотке крови больных РМЖ в зависимости от стадии опухолевого процесса**

Показатель	Стадия рака молочной железы	
	T1N0M0 (N=91)	T2N0M0 (N=200)
Уровень IGFBP-3, мкг/мл ( $M \pm \sigma$ )	6,2±1,8	6,3±1,8

Примечание:  $p > 0,05$ .

**Таблица 3. Содержание IGFBP-3 в сыворотке крови больных РМЖ T1-2N0M0 стадий в зависимости от степени злокачественности опухоли**

Показатель	Степень злокачественности рака молочной железы		
	<sup>1</sup> G-1 (N=31)	<sup>2</sup> G-2 (N=206)	<sup>3</sup> G-3 (N=54)
Уровень IGFBP-3, мкг/мл ( $M \pm \sigma$ )	5,8±1,7	6,3±1,7	6,8±2,0

Примечание:  $p_{1vs3}=0,03$ .

**Таблица 4. Содержание IGFBP-3 в сыворотке крови больных РМЖ T1-2N0M0 стадий в зависимости от гистологического строения опухоли**

Показатель	Гистологический вариант строения рака молочной железы				
	Дольковый (N=32)	Протоковый (N=127)	Рак Педжета (N=32)	Слизистый (N=7)	Смешанный (N=93)
Уровень IGFBP-3, мкг/мл ( $M \pm \sigma$ )	6,4±1,7	6,3±1,7	6,6±1,9	6,0±2,0	6,3±1,8

Примечание:  $p > 0,05$ .

**Таблица 5. Содержание IGFBP-3 в сыворотке крови больных РМЖ T1-2N0M0 стадий в зависимости от статуса РЭ и РП опухоли**

Показатель	Рецепторный статус рака молочной железы			
	<sup>1</sup> РЭ+ (N=237)	<sup>2</sup> РЭ– (N=54)	<sup>3</sup> РП+ (N=182)	<sup>4</sup> РП– (N=109)
Уровень IGFBP-3, мкг/мл ( $M \pm \sigma$ )	6,2±1,8	6,7±1,6	6,1±1,8	6,6±1,7

Примечание:  $p_{1vs2}=0,056$ ;  $p_{3vs4}=0,037$ .

В то же время частота выявления повышенных сывороточных уровней IGFBP-3 у больных РМЖ относительно контроля достоверно ( $p=0,001$ ) повышалась как с РЭ-, так и с РП- опухолями. Данные этого раздела исследований представлены на рис. 2.

Обнаружены недостоверно меньшие значения IGFBP-3 в группе больных РМЖ T1-2N0M0 стадий с отсутствием экспрессии белка Her2-neu в опухоли (табл. 6).

Следует отметить незначимое увеличение частоты повышенных значений маркера в группе пациенток с выявленной экспрессией белка Her2-neu в ткани опухоли (48% против 40% без такового) (рис. 3).

Наиболее низкие уровни IGFBP-3 выявлены в сыворотке крови больных РМЖ T1-2N0M0 стадий с «люминальным А» подтипом опухоли, тогда как наибольшие – при неблагоприятном биологическом подтипе «тройном негативном» РМЖ; различия статистически значимы (табл. 7).

Достоверно выше была частота превышения содержания сывороточного IGFBP-3 у больных РМЖ относительно контроля при «тройном негативном» (64,5%) и «Her2-neu+» (54,6%) подтипах РМЖ. Тогда как при подтипах РМЖ «люминальный А» и «люминальный В Her2-neu-» частота превышения данного маркера была примерно в 2 раза ниже (35,4% и 29,3% соответственно) (рис. 4).

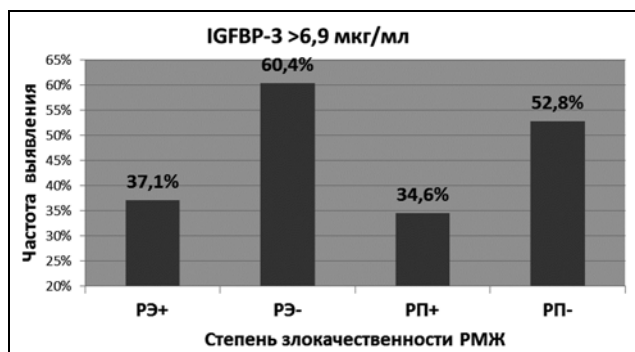


Рис. 2. Частота превышения порогового уровня IGFBP-3 в сыворотке крови больных РМЖ T1-2N0M0 стадий относительно контроля (6,9 мкг/мл) в зависимости от рецепторного статуса опухоли

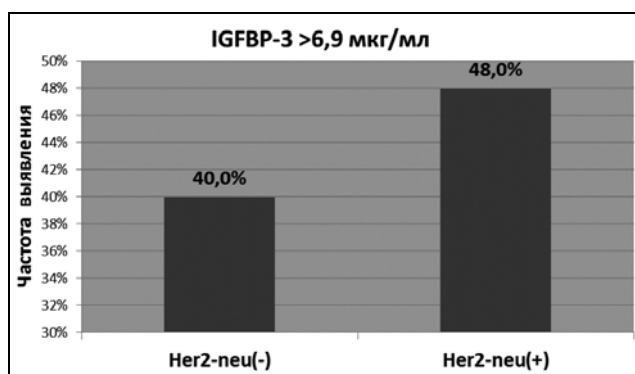


Рис. 3. Частота превышения порогового уровня IGFBP-3 в сыворотке крови больных РМЖ T1-2N0M0 стадий относительно контроля (6,9 мкг/мл) в зависимости от Her2-neu статуса опухоли

Таблица 6. Содержание IGFBP-3 в сыворотке крови больных РМЖ T1-2N0M0 стадий с учетом выявления экспрессии белка Her2-neu в опухоли

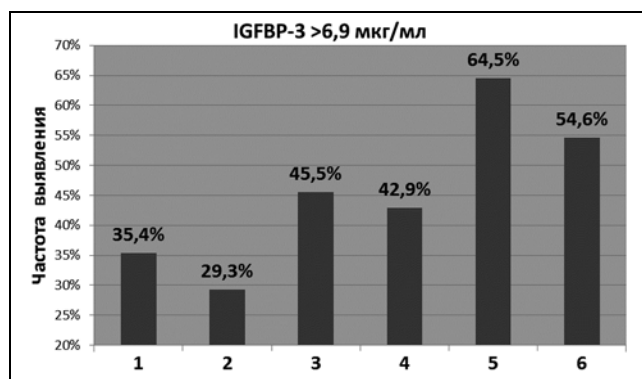
Показатель	Her2-neu не выявлен (N=240)	Her2-neu выявлен (N=51)
Уровень IGFBP-3, мкг/мл ( $M \pm \sigma$ )	6,3±1,8	6,5±1,8

Примечание:  $p > 0,05$ .

Таблица 7. Содержание IGFBP-3 в сыворотке крови больных РМЖ T1-2N0M0 стадий в зависимости от биологического подтипа опухоли

Показатель	Биологический подтип рака молочной железы					
	<sup>1</sup> «Люминальный А» РЭ+, РП+, Her2-, Ki67<20% (N=96)	<sup>2</sup> «Люминальный В Her2-» РЭ+, РП+, Her2-, Ki67≥20% (N=58)	<sup>3</sup> «РЭ+, РП-, Her2-», Ki67<20% (N=55)	<sup>4</sup> «Люминальный В Her2+» РЭ+, РП+, Her2+, Ki67 любой (N=28)	<sup>5</sup> «Тройной негативный» РЭ-, РП-, Her2-, Ki67 любой (N=31)	<sup>6</sup> «Her2+ type» РЭ-, РП-, Her2+, Ki67 любой (N=23)
Уровень IGFBP-3, мкг/мл ( $M \pm \sigma$ )	6,1±1,8	6,2±1,7	6,5±1,9	6,3±1,9	6,8±1,6	6,6±1,6

Примечание:  $p_{1vs5}=0,039$ .



**Рис. 4.** Частота превышения порогового уровня IGFBP-3, равного 6,9 мкг/мл, в сыворотке крови больных РМЖ T1-2N0M0 стадий в зависимости от биологического подтипа опухоли: 1 – «люминальный А»; 2 – «люминальный В Her2-»; 3 – PЭ+, PП-, Her2-; 4 – «люминальный В Her2+»; 5 – «тройной негативный»; 6 – «Her2-neu+»

## Выводы

1. Показатель IGFBP-3 достоверно повышен у больных РМЖ T1-2N0M0 стадий по сравнению с контролем.
2. Маркер IGFBP-3 не отражает стадию РМЖ, не связан с гистологическим вариантом строения РМЖ и не отражает рецепторный статус (PЭ, PП) опухоли и наличие экспрессии Her2-neu в первичной опухоли.
3. Уровень маркера IGFBP-3 достоверно ниже в сыворотке крови у больных с «люминальным А» подтипом РМЖ.
4. Несмотря на то, что сывороточный маркер IGFBP-3, исследованный у больных РМЖ T1-2N0M0 стадий, отражает определенные клинико-морфологические и биологические характеристики опухоли, он не может быть использован в диагностике этого заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Современные представления о механизмах передачи сигналов факторов роста как основа эффективной молекулярно-направлен-

ной противоопухолевой терапии // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2007. № 1. С. 4–9.

2. Izzo L., Meggiorini M.L., Nofroni I., Pala A., De Felice C., Meloni P., Simari T., Izzo S., Pugliese F., Impara L., Merlini G., Di Cello P., Cipolla V., Forcione A.R., Paliotta A., Domenici L., Bolognese A. Insulin-like growth factor-I (IGF-1), IGF-binding protein-3 (IGFBP-3) and mammographic features // G. Chir. 2012. V. 33. № 5. P. 153–162.
3. Christopoulos P.F., Msaouel P., Koutsilieris M. The role of the insulin-like growth factor-1 system in breast cancer // Mol. Cancer. 2015. № 14. P. 43. doi: 10.1186/s12943-015-0291-7.
4. Gan Y., Buckels A., Liu Y., Zhang Y., Paterson A.J., Jiang J., Zinn K.R., Frank S.J. Human GH receptor-IGF-1 receptor interaction: implications for GH signaling // Mol. Endocrinol. 2014. V. 28. № 11. P. 1841–1854. doi: 10.1210/me.2014-1174.
5. Pavelic J., Matijevic T., Knezevic J. Biological & physiological aspects of action of insulin-like growth factor peptide family // Indian J. Med. Res. 2007. V. 125. № 4. P. 511–522.
6. Samani A.A., Yakar S., LeRoith D., Brodt P. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insights // Endocr. Rev. 2007. V. 28. № 1. P. 20–47.
7. Hernandez B.Y., Wilkens L.R., Le Marchand L., Wilkens L.R., Loo L.W.M. Differences in IGF-axis protein expression and survival among multiethnic breast cancer patients // Cancer Medicine. 2015. V. 4. № 3. P. 354–362.
8. Короленкова Л.И., Кушлинский Д.Н., Герштейн Е.С., Ермилова В.Д., Дворова Е.К. Инсулиноподобные факторы роста сыворотки крови больных цервикальной интраэпителиальной неоплазией и инвазивным раком шейки матки как перспективные маркеры прогрессии заболевания // Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии. 2012. № 10. С. 21–25.
9. Костылева О.И., Масляев А.В., Ермилова В.Д., Высоцкая И.В., Грицкевич М.В., Овчинникова Л.К., Портной С.М. Инсулиноподобные факторы роста в сыворотке крови больных раком молочной железы // Молекулярная медицина. 2014. № 1. С. 33–36.
10. Масляев А.В., Костылева О.И., Герштейн Е.С., Ермилова В.Д., Грицкевич М.В., Портной С.М. Инсулиноподобные факторы роста в сыворотке крови больных раком молочной железы // Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии. 2012. № 10. С. 16–20.
11. Davison Z., de Blacquiére G.E., Westley B.R., May F.E. Insulin-like growth factor-dependent proliferation and survival of triple-negative breast cancer cells: implications for therapy // Neoplasia. 2011. V. 13. № 6. P. 504–515.
12. ICH Guidelines // Good Clin. Pract. J. 1998. № 5(4). P. 27–37.

Поступила 24 мая 2017 г.

## CLINICAL ROLE OF IGFBP-3 IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH BREAST CANCER T1-2N0M0 STAGES

© Authors, 2017

**U.R. Mamedov**

Ph.D. (Med.), Senior Research Scientist, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow)

**O.I. Kostileva**

Ph.D. (Med.), Senior Research Scientist, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow)

E-mail: biochimia@yandex.ru

**V.D. Ermilova**

Ph.D. (Med.), Senior Research Scientist, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow)

**A.V. Maslyaev**

Oncologist, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow)

**I.K. Vorotnikov**

Ph.D. (Med.), Professor, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow)

The content of IGFBP-3 was determined in the blood serum of the 291 patient with breast cancer T1-2N0M0 stages by ELISA before treatment and of 75 healthy women of the control group. The rate of IGFBP-3 was discovered to be significantly elevated in patients with breast cancer T1-2N0M0 stages compared to control. The marker IGFBP-3 did not reflect the stage of breast cancer, was not associated with histological structure of the tumor and also did not reflect receptor status (ER, ER) breast cancer and expression of Her2-neu in the primary tumor. It was revealed that the level of marker IGFBP-3 was significantly lower in the serum of patients with «luminal A» subtype of breast cancer. Despite the fact that serum marker IGFBP-3, investigated in patients with breast cancer T1-2N0M0 stages, reflect certain morphological and biological characteristics of the tumor, it cannot be used in the diagnosis of this disease.

**Key words:** IGFBP-3, breast cancer, blood serum.

**REFERENCES**

- Gershtejn E.S., Kushlinskij N.E. Sovremennye predstavlenija o mehanizmah peredachi signalov faktorov rosta kak osnova jeffektivnoj molekularno-napravlennoj protivopuholevoj terapii // Voprosy biologicheskij, medicinskoj i farmacevticheskoj himii. 2007. № 1. S. 4–9.
- Izzo L., Meggiorini M.L., Nofroni I., Pala A., De Felice C., Meloni P., Simari T., Izzo S., Pugliese F., Impara L., Merlini G., Di Cello P., Cipolla V., Forcione A.R., Paliotta A., Domenici L., Bolognese A. Insulin-like growth factor-I (IGF-1), IGF-binding protein-3 (IGFBP-3) and mammographic features // G. Chir. 2012. V. 33. № 5. P. 153–162.
- Christopoulos P.F., Msaouel P., Koutsilieris M. The role of the insulin-like growth factor-1 system in breast cancer // Mol. Cancer. 2015. № 14. P. 43. doi: 10.1186/s12943-015-0291-7.
- Gan Y., Buckels A., Liu Y., Zhang Y., Paterson A.J., Jiang J., Zinn K.R., Frank S.J. Human GH receptor-IGF-1 receptor interaction: implications for GH signaling // Mol. Endocrinol. 2014. V. 28. № 11. P. 1841–1854. doi: 10.1210/me.2014-1174.
- Pavelic J., Matijevic T., Knezevic J. Biological & physiological aspects of action of insulin-like growth factor peptide family // Indian J. Med. Res. 2007. V. 125. № 4. P. 511–522.
- Samani A.A., Yakar S., LeRoith D., Brodt P. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insights // Endocr. Rev. 2007. V. 28. № 1. P. 20–47.
- Hernandez B.Y., Wilkens L.R., Le Marchand L., Wilkens L.R., Loo L.W.M.. Differences in IGF-axis protein expression and survival among multiethnic breast cancer patients // Cancer Medicine. 2015. V. 4. № 3. P. 354–362.
- Korolenkova L.I., Kushlinskij D.N., Gershtejn E.S., Ermilova V.D., Dvorova E.K. Insulinopodobnye faktory rosta syvorotki krovi bol'nyh cervikal'noj intrajepi-te-lial'noj neoplaziej i invazivnym rakom shejki matki kak perspektivnye markery progressii zabolevanija // Voprosy biologicheskij medicinskoj i farmacevticheskoj himii. 2012. № 10. C. 21–25.
- Kostyleva O.I., Masljaev A.V., Ermilova V.D., Vysockaja I.V., Grickevich M.V., Ovchinnikova L.K., Portnoj S.M. Insulinopodobnye faktory rosta v syvorotke krovi bol'nyh rakom molochnoj zhelezy // Molekuljarnaja medicina. 2014. № 1. C. 33–36.
- Masljaev A.V., Kostyleva O.I., Gershtejn E.S., Ermilova V.D., Grickevich M.V., Portnoj S.M. Insulinopodobnye faktory rosta v syvorotke krovi bol'nyh rakom mo-lochnoj zhelezy // Voprosy biologicheskij medicinskoj i farmacevticheskoj himii. 2012. № 10. S. 16–20.
- Davison Z., de Blacquiére G.E., Westley B.R., May F.E. Insulin-like growth factor-dependent proliferation and survival of triple-negative breast cancer cells: implications for therapy // Neoplasia. 2011. V. 13. № 6. P. 504–515.
- ICH Guidelines // Good Clin. Pract. J. 1998. № 5(4). P. 27–37.



**Лекарственные препараты, разработанные ВИЛАР**

**Камадол** (масляный экстракт), рег. № 96/432/13 – противовоспалительное средство, получаемое из травы ромашки аптечной (ромашки ободранной) *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert (*Matricaria recutita* L., *M. Chamomilla* L.) и травы ноготков лекарственных (календулы лекарственной) – *Calendula officinalis* L., экстракцией маслом из плодов расторопши пятнистой – *Silybum marianum* (L.) Gaertn.

**Леспеплан** (экстракт жидкий очищенный), рег. №№ 001423/01; 000571; 001865/01 – гипоазотемическое, диуретическое и противовоспалительное средство в комплексном лечении хронической почечной недостаточности различного генеза, получаемое из побегов леспедецы двуцветной (*Lespedeza bicolor* Turcz.).

**Тел. контакта: 8(495)388-55-09; 8(495)388-61-09; 8(495)712-10-45**

**Факс: 8(495)712-09-18;**

**e-mail: vilarnii.ru; www.vilarnii.ru**