

Катарина М. Стерджен<sup>1</sup>, Майкл Дж. Даффи<sup>2</sup>, Ульф-Хакан Стенман<sup>3</sup>, Ганс Лилья<sup>4</sup>, Нильс Брюннер<sup>5</sup>, Дэниэл У. Чан<sup>6</sup>, Ричард Бабаян<sup>7</sup>, Роберт К. Баст-младший<sup>8</sup>, Барри Доуэлл<sup>9</sup>, Франциско Х. Эстева<sup>10</sup>, Кай Хаглунд<sup>11</sup>, Надя Харбек<sup>12</sup>, Дэниэл Ф. Хэйес<sup>13</sup>, Мадс Холтен-Андерсен<sup>14</sup>, Джордж Дж. Клее<sup>15</sup>, Рольф Ламерц<sup>15</sup>, Леендерт Х. Лоойенга<sup>16</sup>, Рафаэль Молина<sup>17</sup>, Ганс Йорген Нильсен<sup>18</sup>, Гарри Риттенхаус<sup>19</sup>, Аксель Семьеноу<sup>20</sup>, И-Минь Ши<sup>6</sup>, Поль Сибли<sup>21</sup>, Дьердь Селетормош<sup>22</sup>, Гарстен Стефан<sup>23</sup>, Лори Соколл<sup>6</sup>, Барри Р. Хомфман<sup>24</sup>, Элефтериос П. Диамандис<sup>24</sup>

## КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ США ПО ПРИМЕНЕНИЮ МАРКЕРОВ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧКА, ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПРЯМОЙ И ОБОДОЧНОЙ КИШКИ, МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКОВ В МЕДИЦИНСКИХ ЛАБОРАТОРИЯХ

(продолжение, начало см. в № 1, 2, 2012; № 1, 2013)

*Статья переведена с разрешения Американской ассоциации клинической химии. Ассоциация не отвечает за точность перевода. Мнение ассоциации и редакции журнала может не совпадать с мнением авторов публикации. При цитировании статьи ссылаться на оригинальный источник в журнале «Clinical Chemistry».*

*National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast and Ovarian Cancers*  
Catarine M. Sturgeon<sup>1</sup>, Michael J. Duffy<sup>2</sup>, Ulf-Hakan Stenman<sup>3</sup> and co-workers

<sup>1</sup> Department of Clinical Biochemistry, Royal Infirmary of Edinburgh, UK,

<sup>2</sup> Department of Pathology and Laboratory Medicine, St Vincent's University Hospital and USD School of Medicine and Medical Science, Conway Institute of Biomolecular and Biomedical Research, University College Dublin, Dublin, Ireland,

<sup>3</sup> Department of Clinical Chemistry, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland

*This article has been translated with the permission of AACC. AACC is not responsible for the accuracy of the translation. The views presented are those of the authors and not necessarily those of AACC or the journal. Reprinted from Clin. Chem. 2008. Vol. 54: N.12. P. e11—e79, by permission of the publisher.*

*Original Copyright © 2008 American Association of Clinical Chemistry, Inc.*

*When citing this article, please refer to the original publication source in the journal, Clinical Chemistry.*

## МАРКЕРЫ ОПУХОЛЕЙ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Члены подкомитета NACB по раку молочной железы: председатель **Майкл Дж. Даффи, Франциско Х. Эстева, Надя Харбек, Дэниэл Ф. Хэйес, Рафаэль Молина**

<sup>2</sup> Все полученные комментарии о Рекомендациях NACB по раку молочной железы включены в Приложение, доступно в интернете. В качестве рецензентов были приглашены **проф. Дорте Нильсен, проф. Джон Смит и проф. М. Таксен**

### Предпосылки

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным раковым заболеванием женщин в мире. Каждый год диагностируется около миллиона таких случаев [327]. В 2007 г. в США число женщин, у которых был установлен диагноз РМЖ, оценено в 180 000, и около 41 000 умерли от этого заболевания [118]. В настоящее время число женщин в США, живущих с РМЖ, насчитывает 2 млн [328]. Хотя заболеваемость РМЖ в мире растет, смертность в ряде западных стран, в том числе США и Великобритании, в настоящее время снижается [329].

Главными признаками РМЖ является припухлость молочной железы, изменения в соске, выделения и нарушения кожного покрова. Для окончательного диагноза требуется биопсия и гистологическое исследование. Известные в настоящее время маркеры, определяемые в крови, не представляют ценности для ранней диагностики РМЖ.

Основными способами первичного лечения локализованного РМЖ является либо операция с сохранением молочной железы и облучение, либо мастэктомия. После первичного лечения большинству женщин с инвазивным РМЖ назначают системную адъювантную терапию: химиотерапию, гормонотерапию или их сочетание. Показано, что и адъювантная химиотерапия, и гормонотерапия снижают вероятность системных рецидивов и смертность от РМЖ [330]. Например, по результатам метаанализа примерно 145 000 женщин, участвовавших в 194 рандомизированных исследованиях адъювантной системной терапии, сделан вывод, что полихимиотерапия на основе антрациклинов снижает ежегодную смертность от РМЖ на 38 % у женщин моложе 50 лет и примерно на

## ОБЗОРЫ

20 % в возрасте 50–69 лет на момент диагноза [330]. У больных с положительной реакцией на наличие рецепторов к эстрогенам (РЭ<sup>+</sup>), 5 лет адъювантного лечения тамоксифеном снижает смертность на 31 % [330]. При отрицательной реакции на эстрогеновые рецепторы (РЭ<sup>-</sup>) при РМЖ эффект от тамоксифена отсутствует [331].

Поскольку не всем больным РМЖ необходима адъювантная терапия (например, около 70 % больных без поражения лимфоузлов излечиваются операцией и радиотерапией [332]), и не всем она оказывается полезной, рациональная терапия предусматривает доступность надежных прогностических и предсказательных маркеров РМЖ. Рекомендации для использования таких маркеров рассмотрены ниже.

После первичной терапии, больных РМЖ обычно наблюдают через регулярные интервалы времени. Исторически такое наблюдение включало анализ анамнеза, данные объективного обследования, маммографию, рентгенографию грудной клетки, биохимические анализы и определение маркеров опухоли. Однако в настоящее время клиническая польза от столь пристального наблюдения считается неясной [333].

Хотя адъювантная терапия улучшает исходы для больных, у 25–30 % женщин без поражения лимфоузлов и, по меньшей мере, у 50–60 % имеющих такие поражения развиваются рецидивы или метастазы [334]. Лечение при метастатическом РМЖ включает химиотерапию (например, на основе антрациклинов или таксанов), гормонотерапию или имеющие определенную молекулярную направленность средства лечения, такие как трастузумаб (Herceptin®), лапатиниб или бевацизумаб — изолированно или в сочетании с химиотерапией [334, 335]. В настоящее время метастатический РМЖ считается неизлечимым, и поэтому терапия обычно бывает паллиативной. В этом контексте использование серийных определений уровня маркеров опухолей может быть полезным для решения вопроса о продолжении или прекращении определенного способа лечения или переходе на альтернативные методы терапии.

На основании вышеизложенного ясно, что оптимальное ведение больных РМЖ требует применения множества маркеров опухолей. Цель данной статьи состоит в описании новых правил комиссии NACB по использованию как тканевых, так и сывороточных маркеров РМЖ. Также приведены сводки по руководствам других экспертных групп.

При подготовке этого руководства был сделан обзор литературы по использованию маркеров опухолей при РМЖ. Особое внимание уделялось обзорам, в том числе систематическим, а также проспективным рандомизированным исследованиям, где применяли маркеры опухолей, и руководствам, подготовленным

другими экспертными группами. По мере возможности, консенсусные рекомендации комиссии NACB основаны на имеющихся фактических данных, то есть являются обоснованными.

## ДОСТУПНЫЕ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ МАРКЕРЫ РМЖ

В *табл. 11* перечислены наиболее изученные тканевые и сывороточные маркеры РМЖ. Также указаны фазы разработки этих маркеров и уровень обоснованности их клинического применения.

## МАРКЕРЫ РМЖ: РЕКОМЕНДАЦИИ КОМИССИИ NACB

В *табл. 12* приведены сводные данные по рекомендациям разных экспертных групп по использованию маркеров РМЖ. В этой таблице также суммированы указания NACB по использованию этих маркеров. Ниже дано более подробное обсуждение наиболее полезных клинически маркеров из перечисленных в *табл. 12*.

### *Рецепторы эстрогенов (РЭ) и рецепторы прогестерона (РП)*

Рутинное определение РЭ (например, РЭ- $\alpha$ ) и РП во всех впервые выявленных случаях РМЖ рекомендовано экспертными комиссиями Американского общества клинической онкологии (ASCO), Европейской группы по маркерам опухолей (EGTM) и консенсусной комиссией Европейского общества медицинской онкологии на Конференции в Санкт-Галлене (смотреть *табл. 12*). Комиссия NACB согласна с этими рекомендациями. Основная цель определения РЭ и РП состоит в отборе больных на ранних и поздних стадиях РМЖ, вероятно чувствительных к гормональной терапии. Вдобавок, в сочетании с другими признаками, РЭ и РП можно использовать в прогностических целях. Однако значение рецепторов гормонов для предсказания исходов у больных относительно низкое, и они мало значимы для больных без поражения лимфоузлов. В связи с этим, определение только рецепторов гормонов для прогноза исходов у больных РМЖ использовать не следует. Тем не менее, в сочетании с принятыми прогностическими признаками рецепторы гормонов можно использовать для прогноза риска рецидивов. Определение РЭ- $\beta$  в настоящее время не имеет клинического применения.

### *Методы анализа, рекомендуемые для определения РЭ и РП*

РЭ (например, РЭ- $\alpha$ ) и РП можно определять по связыванию лигандов, иммуноферментными (ELISA) и иммуногистохимическими методами. Преимущества и недостатки этих подходов суммированы в *табл. 13*.

Таблица 11

Полезные и потенциально полезные маркеры рака молочной железы (РМЖ)

Маркер	Предполагаемое применение	Фаза разработки	Уровень обоснованности <sup>1)*</sup>	№ по списку литературы
<i>Тканевые маркеры</i>				
РЭ	Для предсказания ответа на гормональную терапию при РМЖ на ранних и поздних стадиях	Применяют в клинике	I	330, 331, 576
	В сочетании с другими признаками для оценки прогноза при РМЖ. Сам РЭ является слабым прогностическим признаком	Применяют в клинике	III	576, 577
РП	Обычно в сочетании с РЭ для предсказания ответа на гормональную терапию	Применяют в клинике	I/II	578, 579
HER-2	Определение прогноза, наиболее полезен у больных с поражением лимфоузлов. Данные для больных без поражения лимфоузлов противоречивы	Применяют в некоторых учреждениях	II–III	580
	Для отбора больных с ранним или метастатическим РМЖ для лечения трастузумабом (Герцептином)	Применяют в клинике	I	581–583
	Для предсказания резистентности к лечению больных РМЖ тамоксифеном, может предсказывать относительную резистентность к тамоксифену у больных с ранними стадиями РМЖ	Результаты противоречивы, проходит дальнейшую проверку	III	348, 349
	Для предсказания резистентности к сочетанию циклофосфида, метотрексата и фторурацила (ЦМФ) при раннем РМЖ, может предсказывать относительную резистентность к ЦМФ у больных с ранними стадиями РМЖ	Результаты противоречивы, проходит дальнейшую проверку	III	348, 349
	Для предсказания ответа на терапию на основе антрациклинов при раннем РМЖ. HER-2 может быть ассоциирован с усилением ответа на такую терапию <sup>2)*</sup>	Проходит дальнейшую проверку	II/III	348, 349, 351, 352
Урокиназа/ активатор плазминогена (uPA)	Для определения прогноза при РМЖ, включая больных без поражения подмышечных лимфоузлов	Прогностическая ценность проверена в проспективных рандомизированных исследованиях и в объединенном анализе. Применяется в клиниках Европы, например в Германии	I	361–363
	Для предсказания резистентности к эндокринной терапии при РМЖ на поздних стадиях	Проходит проверку	III–IV	584, 585
	Для предсказания усиленного ответа на химиотерапию при РМЖ на ранних стадиях	Проходит проверку	III	364, 365, 586
Фактор-1 активации тромбоцитов (PAF-1)	Обычно определяется в сочетании с uPA, то есть для определения прогноза при РМЖ, включая больных без поражения подмышечных лимфоузлов. Дает дополнительную информацию к полученной при определении uPA	Прогностическая ценность проверена в проспективных рандомизированных исследованиях и в объединенном анализе. Применяется в клиниках Европы, например в Германии	I	361–363
	В сочетании с uPA может представлять ценность для предсказания усиленного ответа на адъювантную химиотерапию и резистентности к гормональной терапии на поздних стадиях РМЖ	Проходит дальнейшую проверку	III	364, 365, 584–586

Маркер	Предполагаемое применение	Фаза разработки	Уровень обоснованности	№ по списку литературы
Катепсин D	Для определения прогноза при РМЖ	Результаты противоречивы, однако в большинстве сообщений о применении ELISA отмечено прогностическое значение. В случаях отсутствия поражения лимфоузлов оно подтверждено в метаанализе. В клинике не применяют	I (только без поражения лимфоузлов)	587–589
p53	Для оценки прогноза при РМЖ	Результаты противоречивы, когда p53 определяют иммуногистохимически. Однако конкретные мутации p53 коррелируют с клиническим исходом. Ведется дальнейшая проверка	III — для иммуногистохимии, I — для тестирования мутаций	590–591
	Для предсказания ответа на химиотерапию или гормональную терапию при РМЖ	Результаты противоречивы. Идет дальнейшая проверка	III	591, 592
Плоидность ДНК в S-фазе	Для оценки прогноза при РМЖ	Результаты противоречивы. Идет дальнейшая проверка	III	593, 594
Анализ экспрессии генов микрочипами	Для оценки прогноза <sup>3)*</sup>	Проходит проверку. Для одного из микрочипов (387–390) запланировано проспективное многоцентровое исследование	III	385–389
OcotopeDX™ (множественная ПЦР)	Для предсказания рецидивов при отсутствии поражения лимфоузлов у PЭ <sup>+</sup> -больных, получающих адъювантный тамоксифен. Также может предсказывать пользу от адъювантной химиотерапии у PЭ <sup>+</sup> -больных без поражения лимфоузлов	Проверено в проспективных исследованиях, анализ можно выполнять на тканях, заключенных в парафин. Применяют в клинике. Ведется проспективное многоцентровое исследование предсказания результатов химиотерапии	I–II (у больных, получающих тамоксифен)	391–395
<b>Сывороточные маркеры</b>				
CA 15-3	Послеоперационное наблюдение больных без признаков РМЖ	Применяют в клинике, но необходимость менять терапию при повышении уровня маркера не проверена в надежных исследованиях	III	381, 595
	Мониторинг РМЖ на поздних стадиях	Применяют в клинике, но ценность не проверена в надежных исследованиях	III	381, 595
	Оценка прогноза. Высокий послеоперационный уровень (например, > 30 ед./л) указывает на неблагоприятный исход	В клинике не используют	III	596–599
BR 27.29	Дает такую же информацию, что и CA 15-3, изучен не так широко	Применяют в клинике, но ценность не проверена в надежных исследованиях	III	600, 601
Карциноэмбриональный антиген (КЭА)	Послеоперационное наблюдение больных без признаков РМЖ. В целом оказался менее чувствительным, чем CA 15-3/BR 27.29	Применяют в клинике, но ценность не проверена в надежных исследованиях	III	377, 602–604
	Мониторинг лечения на поздних стадиях, особенно если нет повышения CA 15-3/BR 27.29	Применяют в клинике, но ценность не проверена в надежных исследованиях	III	377, 602–604

Продолжение табл. 11

Маркер	Предполагаемое применение	Фаза разработки	Уровень обоснованности	№ по списку литературы
	Оценка прогноза. Высокий дооперационный уровень предсказывает неблагоприятный исход	В клинике не применяют	III	596, 598, 604
Тканевый плазминоген	Послеоперационное наблюдение пациентов без признаков РМЖ	Применяют в клинике в некоторых странах, но ценность не проверена в надежных исследованиях	III	377, 603
	Мониторинг лечения РМЖ на поздних стадиях. Может быть полезным, если CA 15-3/BR 27.29 или карциноэмбриональный антиген не повышены	Применяют в клинике в некоторых странах, но ценность не проверена в надежных исследованиях	III	595, 603
Антиген, специфичный для тканевых полипептидов (tissue polypeptide-specific antigen, TPS)	То же, что и для тканевого плазминогена	То же, что и для тканевого плазминогена	III–IV	605, 606
HER-2 (растворимая форма)	Определение прогноза, предсказания ответа на гормональную терапию, химиотерапию и трастузумаб, послеоперационное наблюдение и мониторинг лечения на поздних стадиях РМЖ. Чувствительность ниже, чем у CA-15-3 или КЭА, но может быть полезно в мониторинге, если уровень CA-15-3, BR 27.29 или КЭА не повышен. Из предварительных результатов следует, что сывороточный HER-2 может представлять ценность в мониторинге лечения трастузумабом больных РМЖ на поздних стадиях	Проходит оценку	III–IV	353, 607
Протеомика	Выявление и мониторинг РМЖ на ранних стадиях	Проходит оценку, результаты пока противоречивы	IV/V	608, 609
<b>Опухолевые клетки (выявляемые иначе, чем при окраске гематоксилином и эозином)</b>				
Опухолевые клетки в костном мозге	Для оценки прогноза	Прогностическая ценность проверена в объединенном анализе. В клинике не используют широко. Не ясно, имеет ли смысл для больных с благоприятным прогнозом по другим признакам	I	610, 612
Опухолевые клетки в подмышечных лимфоузлах	Определение прогноза/стадии	Из большинства работ следует, что обнаружение опухолевых клеток в подмышечных лимфоузлах дает основание для плохого прогноза, но его значимость относительно низкая. Идет дальнейшая проверка	II–III	613, 614
Опухолевые клетки в индикаторных лимфоузлах	Определение прогноза/стадии <sup>4)*</sup>	Проходит оценку. Проводится два проспективных испытания	II–III	615, 616

Маркер	Предполагаемое применение	Фаза разработки	Уровень обоснованности	№ по списку литературы
Опухолевые клетки в крови	Для оценки прогноза и мониторинга лечения на поздних стадиях РМЖ	Проходит оценку. Доступно для клинической практики, но широко не используют. Проводится проспективное рандомизированное испытание	III	226, 617, 618
<i>Генетические маркеры</i>				
<i>BRCA-1</i>	Для выявления лиц с высоким риском РМЖ или рака яичников в семьях высокого риска	Используют в клинике в специализированных центрах	Экспертная оценка	324, 347, 382—384
<i>BRCA-2</i>	То же, что и для <i>BRCA-1</i>	Используют в клинике в специализированных центрах	Экспертная оценка	324, 347, 382—384

1)\* Уровень обоснованности: I — обосновано проведенным на большой выборке контролируемым исследованием, специально спланированным для тестирования данного маркера, или метаанализом, сводным анализом или общим анализом исследований на уровне II или III; II — обосновано исследованием, в котором данные по маркеру относятся к проспективному терапевтическому исследованию, проведенному для проверки терапевтической гипотезы, но не специально для проверки полезности самого маркера; III — обосновано крупным проспективным исследованием; IV — обосновано небольшим проспективным исследованием; V — обосновано небольшим предварительным исследованием

2)\* Этот эффект может быть результатом амплификации гена топоизомеразы IIa (619, 620)

3)\* Недавно специфический генный профиль MammaPrint® фирмы Agendia (Нидерланды) был одобрен Агентством США по пищевым и лекарственным продуктам (FDA) для определения прогноза у больных старше 61 года на стадии I или II РМЖ, с опухолями размером 5 см или меньше и без поражения лимфоузлов

4)\* Молекулярная тест-система GeneSearch™ Breast Lymph Node (BLN) Assay фирмы Veridex (США) недавно получила одобрение FDA для выявления метастазов в подмышечных индикаторных узлах

Таблица 12

**Рекомендации разных экспертных групп по использованию маркеров опухолей при РМЖ**

Маркер	Применение	ASCO [242, 243, 375]	EGTM [371]	EGTM/ NACB [15]	ESMO 1)* [372, 373]	Конференция в Санкт-Галлене	NCCN	NACB 2008	Убедительность рекомендации 2)*
РЭ+РП	Предсказание ответа на гормональную терапию	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	А (для РЭ) Б (для РП)
	Прогнозирование	В отдельности применять не следует	Да, в сочетании с другими признаками	Не опубликовано	Не опубликовано	Да	Да	Да, в сочетании с другими признаками	Б
HER-2	Предсказание ответа на трастузумаб на ранних и поздних стадиях РМЖ	Да	Да	Не опубликовано	Да	Да	Да	Да	А
	Прогнозирование	Нет	Да, в сочетании с другими признаками	Не опубликовано	Не опубликовано	Да	Да	Да, в сочетании с другими признаками	Б
	Предсказание ответа на гормональную терапию	Нет	Нет	Не опубликовано	Не опубликовано	Не опубликовано	Не опубликовано	Нет	В
	Предсказание ответа на адъювантную терапию ЦМФ (циклофосфамид, метотрексат, фторурацил)	Нет	Нет	Не опубликовано	Не опубликовано	Не опубликовано	Не опубликовано	Нет	В
	Предсказание ответа на адъювантные антрациклины	Да	Да	Не опубликовано	Не опубликовано	Не опубликовано	Да, для предсказания преимуществ адъювантной антрациклиновой терапии над другими методами	Да, как и у NCCN	Б

Окончание табл. 12

Маркер	Применение	ASCO (242, 243, 375)	EGTM (371)	EGTM/ NACB (15)	ESMO 1)* (372, 373)	Конференция в Сент-Галлене	NCCN	NACB 2008	Убедительность рекомендации 2)*
<i>uPa / PAI-1</i>	Для оценки прогноза	Да, для впервые установленного диагноза РМЖ без поражения лимфоузлов	Да	Не опубликовано	Не опубликовано	Не опубликовано	Не опубликовано	Да	А (при использовании ELISA)
<i>Oncotype DX</i>	Для оценки прогноза	Да, для предсказания риска рецидивов при адъювантном лечении тамоксифеном	Нет	Не опубликовано	Не опубликовано	Не опубликовано	Может использоваться у отдельных подгрупп для оценки риска рецидивов и пользы от химиотерапии	Да, при адъювантном лечении тамоксифеном	А
<i>CA 15-3/ BR27.29</i>	Наблюдение после операции	Нет	Да	Да	Нет	Нет <sup>3)*</sup>	Нет	Может ускорить раннее выявление метастазов, но клиническая значимость использования не ясна	В
<i>CA 15-3/ BR27.29</i>	Мониторинг терапии на поздних стадиях	Да, в некоторых случаях, например при невозможности определить размер опухоли	Да	Да	Да, если определение размеров опухоли затруднено	Не опубликовано	Не опубликовано	Да, особенно при затрудненной оценке заболевания	В
<i>КЗА</i>	Наблюдение после операции	Нет	Да	Не опубликовано	Нет	Нет <sup>с</sup>	Не опубликовано	Нет	В
	Мониторинг терапии на поздних стадиях	Да, в некоторых случаях, например при невозможности определить размер опухоли	Да	Не опубликовано	Нет	Не опубликовано	Не опубликовано	Да, как у ASCO и EUSOMA	В
<i>BRCA-1/ BRCA-2</i>	Для выявления женщин с высоким риском РМЖ	См. ссылку [324], общие указания по генетическому тестированию подверженности раку	Не опубликовано	Не опубликовано	Не опубликовано	Да	Да	NACB поддерживает заключения других комиссий [324, 350, 382–384]	Б

1)\* ESMO — Европейское общество клинической онкологии

2)\* Убедительность рекомендации: А — высокая (маловероятно, что дальнейшие исследования изменят мнение комиссии); Б — умеренная (вероятно, что дальнейшие исследования изменят мнение комиссии); В — низкая (весьма вероятно, что дальнейшие исследования изменят мнение)

3)\* Конкретные маркеры не упомянуты

Важно отметить, что большинство клинических данных о РЭ и РП получено биохимическими методами (связывание лигандов и ELISA). Однако в некоторых недавних исследованиях было показано, что иммуногистохимическое определение РЭ дает не менее существенную клиническую информацию, чем можно получить биохимическими методами [336–341]. В одном из сообщений утверждается даже, что определение РЭ иммуногистохимическим методом лучше предсказывает реакцию на терапию по сравнению с биохимическими методами [336]. В сравнении с данными о РЭ, данных о клиническом значении иммуногистохимического определения РП меньше [341–343]. Как и в случае РЭ, предсказательная ценность

результатов иммуногистохимического определения РП выглядит более высокой, чем у результатов радиологического метода.

Вследствие простоты и применимости к более широкому спектру опухолей (как крупных, так и мелких, как при заключении в парафин, так и при замораживании), комиссия NACB рекомендует для определения РЭ и РП иммуногистохимические методы.

При иммуногистохимическом определении РЭ и РП следует иметь в виду следующее.

- Необходимо, чтобы для результатов иммуногистохимических методов была показана корреляция с результатами биохимических методов и чтобы

Преимущества и недостатки разных методов анализа рецепторов гормонов

Радиолигандный	Иммуноферментный анализ ELISA	Иммуногистохимический метод
<i>Достоинства</i>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Количественный метод</li> <li>• Определение функционального состояния рецептора</li> <li>• Определение <i>Kd</i>-рецептора для данного лиганда</li> <li>• Определяет суммарные РЭ, но не различает две формы — <math>\alpha</math> и <math>\beta</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Количественное определение</li> <li>• Не требует радиоактивных изотопов</li> <li>• Простота в сравнении с радиолигандным методом</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Простота и относительно низкая стоимость</li> <li>• Возможность оценки состояния ткани и различения инвазивной опухоли, карциномы <i>in situ</i> и нормальной ткани молочной железы</li> <li>• Нормальный эпителий прилегающей ткани молочной железы обеспечивает внутренний контроль, по крайней мере, для РЭ</li> </ul>
<i>Недостатки</i>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Затраты времени</li> <li>• Сложность</li> <li>• Дороговизна</li> <li>• Необходимость большого количества опухолевой ткани</li> <li>• Необходимость в быстром замораживании ткани в жидком азоте и хранении при низкой температуре</li> <li>• Потребность в радиоактивных изотопах</li> <li>• Возможность получения ложноотрицательных результатов для РЭ*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Необходимость в большом количестве замороженной ткани</li> <li>• Относительно большие затраты времени</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Полуколичественное определение</li> <li>• Субъективность интерпретации</li> <li>• Сложность стандартизации</li> <li>• Разные антитела могут давать разные результаты</li> </ul>
<p>* В опухолях, удаленных у пациентов, которые получали тамоксифен, с высоким уровнем эндогенных стероидных лигандов, или если в удаленной массе недостаточно опухолевой ткани</p>		

они были апробированы для предиктивных и прогностических целей. К апробированным антителам относятся 6F11 MAb (Novocastra) или ID5 (Dako) на РЭ и 1A6 (Novocastra), PR88 (Biogenex, Menarini Diagnostics) или 1294 (Dako) на PR [336, 337, 343–345].

- В каждое определение должен быть включен внутренний контроль. Ранее был рекомендован тканевый контроль с положительными по рецепторам опухолевыми клетками вместе с прилежащим доброкачественным эпителием [345].
- Необходимо участие в программах внешней оценки качества анализа [344, 345].

- Балльная оценка окрашивания может быть основана либо на учете доли окрашенных клеток, либо на сочетании доли окрашенных клеток и интенсивности окрашивания. Результаты следует представлять в полуколичественном виде, а не просто как положительные или отрицательные [344, 345]. Если у больных с низкими уровнями РЭ отмечена реакция на гормональную терапию, необходимо об этом сообщить.

- Оценивать следует только окрашивание ядер.
- В отчете следует указывать источник первичных антител и тип препарата ткани (фиксация парафином или замораживанием) [345].

**Ген HER-2**

В согласии с мнениями комиссии ASCO [243], совместной комиссии ASCO и Коллегии американских патологов [346] и комиссии Национальной всеобщей противораковой сети (NCCN) [347], комиссия NACB также рекомендует определять ген *HER-2* у всех больных с вновь выявленным инвазивным РМЖ (см. табл. 12). В настоящее время основной целью определения *HER-2* является отбор больных на ранних и поздних стадиях РМЖ на лечение трастузумабом. В сочетании с другими признаками, *HER-2* можно также использовать для определения прогноза. В настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать *HER-2* для предсказания ответа на лечение как при адьювантной гормональной терапии, так и

**РЕКОМЕНДАЦИЯ № 1 КОМИССИИ NACB ПРИ РМЖ:**

**РЭ И РП В КАЧЕСТВЕ ПРЕДИКТИВНЫХ И ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ**

РЭ и РП следует определять у всех больных РМЖ. Основная цель определения этих рецепторов состоит в выделении больных РМЖ, которых можно лечить с использованием гормонов. Уровень обоснованности: I; убедительность рекомендации: A.

В сочетании с известными прогностическими признаками, такими как стадия опухоли, степень злокачественности, число метастазов в лимфатических узлах, РЭ и РП можно также использовать для определения краткосрочного прогноза у больных с вновь выявленным РМЖ. Уровень обоснованности: III; убедительность рекомендации: B.



при адъювантном лечении циклофосфамидом, метотрексатом и фторурацилом [243, 348–351]. Однако *HER-2* можно применять для предсказания преимуществ адъювантной терапии на основе антрациклинов при сравнении с адъювантным лечением циклофосфамидом, метотрексатом и фторурацилом [243, 348–350, 352]. В настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать определение *HER-2* в сыворотке крови. Однако из предварительных данных следует, что сывороточный *HER-2* может иметь значение для мониторинга больных на поздних стадиях РМЖ при лечении трастузумабом [353].

**Рекомендуемые методы анализа HER-2**

Для выявления *HER-2* в опухолях молочной железы используют два типа методов — иммуногистохимический (ИHC) и флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) [354–360]. Преимущества и недостатки этих методов суммированы в табл. 14 [354–360].

После публикации систематического обзора литературы совместная комиссия ASCO и Коллегии американских патологов недавно обнародовала подробные указания по тестированию больных с инвазивным РМЖ на присутствие *HER-2* [346]. Некоторые ключевые положения этих указаний таковы.

- По тому, как они проводятся в настоящее время, 20 % результатов определения *HER-2* могут быть неточными.
- Данные, полученные при использовании надлежащим образом апробированных методов, не позволяют четко продемонстрировать преимущества иммуногистохимического метода или флуоресцентной гибридизации *in situ* в предсказании ответа на трастузумаб.

- *HER-2* следует определять при инвазивном компоненте РМЖ.
- Лаборатории, где проводят определение *HER-2*, должны продемонстрировать минимум 95 % соответствия с другим апробированным методом анализа.
- Апробацию методов или их модификаций, применение стандартных рабочих процедур и соответствие новым критериям тестирования следует отслеживать на основании строгих стандартов аккредитации лабораторий и оценки квалификации и компетентности [346].

В этих указаниях предложен следующий алгоритм определения статуса по данным определения *HER-2*.

- Позитивность по *HER-2* определена как иммуногистохимическое окрашивание на уровне 3+ (равномерное и интенсивное окрашивание мембран более чем 30% инвазивных раковых клеток) или как результат флуоресцентной гибридизации *in situ*, соответствующий более чем шести копиям гена *HER-2* в ядре или соотношению  $HER-2/CEP17 > 2,2$  ( $CEP$  = центромерная проба на хромосому 17).
- Негативность по *HER-2* определена как иммуногистохимическое окрашивание на уровне от 0 до 1+ или как результаты FISH, соответствующие менее чем четырем копиям гена *HER-2* в ядре и соотношению  $< 1,8$ .
- Иммуногистохимические результаты считаются неоднозначными на уровне 2+, то есть когда окрашивание мембран неравномерное или слабое, но присутствует по периферии не менее чем у 10 % клеток. Результаты FISH считают неоднозначными при соотношении  $HER-2/CEP17$  от 1,8 до 2,2 или при среднем числе копий гена от 4.0 до 6.0 в отсут-

Таблица 14

**Достоинства и недостатки методов определения HER-2\***

Иммуногистохимический метод	Флуоресцентная гибридизация <i>in situ</i> (FISH)
<b>Преимущества</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Невысокая стоимость</li> <li>• Простота</li> <li>• Широкая доступность</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Относительно более высокая объективность и простота стандартизации</li> <li>• Дает более надежные данные, чем иммуногистохимический метод</li> </ul>
<b>Недостатки</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оценка результатов субъективная и трудная для стандартизации</li> <li>• Снижение чувствительности из-за потери антигенных свойств при фиксации</li> <li>• Широкая вариабельность разных антител по чувствительности и разные результаты с одним типом антител в зависимости от метода окрашивания</li> <li>• Пограничные значения (например, 2+) требуют дополнительного тестирования, например с помощью флуоресцентной гибридизации <i>in situ</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Относительная дороговизна</li> <li>• Меньшая доступность в сравнении с иммуногистохимическим методом (требуется флуоресцентный микроскоп)</li> <li>• Возможны трудности при идентификации карциномы в тканях с карциномой протоков <i>in situ</i></li> <li>• Требуется больше времени, чем иммуногистохимический метод</li> <li>• Невозможность сохранения препарата для повторного просмотра</li> <li>• Остаются неопределенными критические уровни амплификации и клиническое значение</li> </ul>

\* По данным публикаций [354–360]

ОБЗОРЫ

ствии внутреннего контроля. При неоднозначных результатах иммуногистохимического исследования следует провести анализ методом FISH. При неоднозначных результатах FISH надо либо повторить анализ, либо просчитать дополнительные клетки.

КОМИССИЯ NACB ПОДДЕРЖИВАЕТ ЭТИ РЕКОМЕНДАЦИИ.

В настоящее время Управлением США по пищевым и медицинским продуктам (FDA) одобрен ряд тест-систем анализа *HER-2* при РМЖ. Две таких системы основаны на иммуногистохимическом методе (Dako и Ventana Medical Systems) и две — на флюоресцентной гибридизации *in situ* (Ventana Medical Systems и Vysis Inc.). Иммуногистохимические методы вначале были одобрены для выявления больных на поздних стадиях РМЖ, которых следует лечить трастузумабом. Гибридизационные методы были сначала допущены для отбора больных РМЖ без поражения лимфоузлов с высоким риском прогрессии и с чувствительностью к лечению доксорубицином. Не так давно эти методы были также одобрены для отбора больных с метастатическим РМЖ для лечения трастузумабом. В 2008 г. FDA выдало компании Invitrogen «дорочное» разрешение для нового хромогенного метода гибридизации *in situ* (CISH) с целью выделения больных для лечения трастузумабом. Определение *HER-2* в сыворотке крови (Siemens Healthcare Diagnostics) получило разрешение FDA для наблюдения и мониторинга больных на поздних стадиях РМЖ.

РЕКОМЕНДАЦИЯ № 2 КОМИССИИ NACB ПРИ РМЖ:  
*HER-2* КАК ПРЕДИКТИВНЫЙ  
И ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР

*HER-2* следует определять у всех больных РМЖ. Основная цель определения *HER-2* состоит в отборе больных РМЖ, которых можно лечить трастузумабом. Уровень обоснованности: I; убедительность рекомендации: А.

По *HER-2* можно также выделять больных, которым потенциально может быть полезной адъювантная терапия на основе антрациклинов. Уровень обоснованности: II/III; убедительность рекомендации: В.

*uPA* и *PAI-1*

Результаты анализа, охватившего более 8 000 больных, показали, что *uPA* и *PAI-1* являются сильными (относительный риск >2) и независимыми (то есть независимыми от метастазов в лимфоузлы, размеров опухоли и статуса по рецепторам гормо-

нов) прогностическими факторами РМЖ [361]. Для больных без поражения подмышечных лимфоузлов прогностическое значение этих двух маркеров было проверено в рандомизированном проспективном испытании (исследование Chemo N<sub>0</sub>) и по результатам анализа небольших ретроспективных и проспективных исследований [361, 362]. Таким образом, *uPA* и *PAI-1* являются первыми биологическими факторами, у которых прогностическое значение проверено в исследованиях с уровнем обоснованности I [363].

В связи с этим, комиссия NACB заявляет, что определение *uPA* и *PAI-1* можно проводить для выявления тех больных РМЖ без поражения лимфоузлов, которые либо не нуждаются в адъювантной химиотерапии, либо едва ли получают от нее пользу. Определение обоих маркеров следует проводить постольку, поскольку получаемая суммарная информация более значима, чем получаемая с каждым из этих маркеров в отдельности [361, 363]. У больных без поражения лимфоузлов с низкими уровнями *uPA* и *PAI-1* риск рецидивов РМЖ низкий, и их можно избавить от токсичных побочных эффектов и расходов в связи с адъювантной химиотерапией. Больным без поражения лимфоузлов с высокими уровнями либо *uPA*, либо *PAI-1* следует назначать адъювантную химиотерапию. И действительно, результаты испытания Chemo N<sub>0</sub> [362], а также данные недавних крупных ретроспективных исследований [364, 365] показывают, что больные с более высокими уровнями *uPA/PAI-1* получают больше пользы от адъювантной химиотерапии.

Рекомендуемые методы анализа  
*uPA* и *PAI-1*

Определение *uPA* и *PAI-1* следует проводить апробированным иммуноферментным методом (ELISA). Техническая апробация проведена с целым рядом таких тест-систем [366], и некоторые оценивали в схеме с внешним контролем качества [367]. Для определения прогноза при РМЖ комиссия NACB рекомендует применять варианты ELISA, которые были проверены в техническом и клиническом отношении (например, полученные в American Diagnostics). Рекомендуется экстрагирование опухолевой ткани тритоном X-100 [368]. Важно отметить, что для проведения ELISA на *uPA* или *PAI-1* репрезентативный образец свежей (то есть не фиксированной в формалине) ткани опухоли молочной железы (не менее 200–300 мг) надо хранить в жидком азоте немедленно после гистологического диагноза.

Недавно был описан микровариант анализа *uPA* и *PAI-1*, для которого нужно всего 100 мг опухолевой ткани [369, 370]. Для этого варианта анализа можно использовать материал от двух или трех биопсий или 5–10 срезов замороженной ткани толщиной 90 мкм.

Поскольку иммуногистохимические методы определения *uPA/PAI-1* не проходили клиническую апробацию, этот метод в настоящее время нельзя рекомендовать для рутинного определения этих маркеров.

**РЕКОМЕНДАЦИЯ № 3 КОМИССИИ NACB ПРИ РМЖ:**

***uPA/PAI-1* ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОГНОЗА**

*uPA/PAI-1* можно использовать для выделения больных РМЖ без поражения лимфоузлов, которым не нужна или едва ли может быть полезной адъювантная химиотерапия. *uPA/PAI-1* следует определять апробированными методами ELISA при использовании экстрактов свежей или свежемороженой опухолевой ткани. Уровень обоснованности: I; убедительность рекомендации: А.

***CA 15-3/BR 27.29***

В сыворотке *CA 15-3* и *BR 27.29* (также известного как *CA 27.29*) определяют антигены одного и того же белка, а именно *MUC1*, и дают одинаковую клиническую информацию. Однако *CA 15-3* исследован шире, чем *BR 27.29*. Существуют противоречивые взгляды на ценность определения *CA 15-3* и *BR 27.29* в послеоперационном наблюдении бессимптомных больных после хирургического удаления РМЖ [15, 242, 243, 371–375]. Хотя повышение уровня *CA 15-3* или *BR 27.29* может на доклинической стадии указывать на отдаленные метастазы примерно у 70 % больных без симптомов, отсутствуют убедительные исследования, показывающие, что ранний диагноз прогрессирующего заболевания после начала лечения положительно влияет на выживаемость больных или на качество их жизни. Более того, нет общепринятого или клинически апробированного определения клинически значимого повышения этих маркеров опухоли. Однако имеется широко распространенное мнение, что повышение минимум на 25 % является значимым.

На основании имеющихся данных комиссия NACB рекомендует не использовать рутинное определение *CA 15-3* (или *BR 27.29*) у больных без симптомов после выявления операбельного РМЖ. Однако комиссия считает нужным отметить, что имеется ряд небольших исследований, из которых можно сделать вывод, что раннее начало лечения на основании повышения сывороточных маркеров может приводить к улучшению результатов [367–378]. Хотя эти исследования не дают убедительных доказательств того, что раннее начало лечения на основании повышения маркеров опухоли положительно сказывается на исходе, некоторые врачи, а также некоторые больные могут потребовать, чтобы после первичной операции серийное определение *CA 15-3* (или *BR 27.29*) было проведено. Окончательное решение применять или

не применять определение *CA 15-3* (или *BR 27.29*) должно приниматься врачом после консультации с больной.

По мнению ASCO и NCCN, не следует определять *CA 15-3* (или *BR 27.29*) для мониторинга лечения на поздних стадиях РМЖ [242, 243, 247, 375]. Комиссия EGTM рекомендует определять эти маркеры перед каждым курсом химиотерапии у пациентов с метастазами и минимум каждые 3 мес у больных, получающих гормональное лечение [371].

Комиссия NACB констатирует, что *CA 15-3* или *BR 27.29* в сочетании с визуализацией и клиническими данными можно использовать для мониторинга химиотерапии у больных с поздними стадиями РМЖ. Эти маркеры могут быть особенно полезными у больных РМЖ, который не поддается оценке. У таких больных два последовательных случая повышения уровня этих маркеров (например, каждое более чем на 30 %) вероятно указывает на прогрессию и может свидетельствовать о целесообразности прекращения или изменения тактики лечения или перевода больной в клинические испытания для оценки новых способов лечения рака. Однако, как и при использовании этих маркеров для послеоперационного наблюдения, нет общепринятых или клинически доказанных значений повышения уровня маркера при лечении поздних стадий заболевания.

Важно иметь в виду, что после начала химиотерапии может наблюдаться преходящее повышение сывороточных маркеров [379, 380]. Такое повышение или всплеск обычно сходит на нет через 6–12 нед после начала химиотерапии. Повышение маркеров вне связи с прогрессией опухоли может также быть следствием некоторых доброкачественных заболеваний [381]. Такие случаи могут быть преходящими или прогрессирующими в зависимости от того, является ли доброкачественное заболевание кратковременным или оно усугубляется.

**Рекомендуемые методы анализа**

***CA 15-3/BR 27.29***

FDA одобрил целый ряд коммерческих тест-систем для определения *CA 15-3* и *BR 27.29*.

**РЕКОМЕНДАЦИЯ № 4 КОМИССИИ NACB ПРИ РМЖ:**

***CA 15-3* И *BR 27.29* В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ НАБЛЮДЕНИИ И МОНИТОРИНГЕ ТЕРАПИИ НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ РМЖ**

*CA 15-3* и *BR 27.29* не следует использовать для раннего выявления рецидивов/метастазов у больных с диагнозом РМЖ без симптомов. Поскольку некоторые больные, а также врачи могут потребовать определения *CA 15-3* и *BR 27.29*, окончательное решение об их использовании может быть принято врачом после консультации

с больной. Уровень обоснованности: III; убедительность рекомендации: Б.

СА 15-3 и BR 27.29 можно использовать в сочетании с данными радиологических и клинических исследований для мониторинга химиотерапии у больных на поздних стадиях РМЖ. У больных РМЖ, не поддающихся оценке, стойкое повышение концентрации этих маркеров являются свидетельством прогрессии заболевания. Уровень обоснованности: III; убедительность рекомендации: Б.

#### **Карциноэмбриональный антиген (КЭА)**

Как и в случае СА 15-3 и BR 27.29, комиссия NACB не рекомендует рутинное применение КЭА для наблюдения больных с диагнозом РМЖ. Для мониторинга больных с поздними стадиями РМЖ, КЭА не следует использовать изолированно. Для мониторинга больных РМЖ, не поддающихся оценке, КЭА может иногда быть информативным, если СА 15-3 и BR 27.29 таковыми не являются. КЭА в качестве маркера РМЖ обычно менее чувствителен, чем СА 13-3/BR 27.29, но иногда может быть более информативным, если маркеры, относящиеся к MUC-1, находятся ниже уровня отрезных значений.

#### **Рекомендуемые методы анализа карциноэмбрионального антигена (КЭА)**

В FDA одобрен целый ряд коммерческих тест-систем для определения КЭА.

#### **РЕКОМЕНДАЦИЯ № 5 КОМИССИИ NACB ПРИ РМЖ:**

##### **КЭА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ НАБЛЮДЕНИИ И МОНИТОРИНГЕ ТЕРАПИИ НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ РМЖ**

КЭА не следует использовать для раннего выявления рецидивов/метастазов у больных с диагнозом РМЖ без симптомов. Поскольку некоторые больные, а также врачи могут потребовать результаты определения КЭА, окончательное решение об их использовании может быть принято врачом после консультации с больной. Уровень обоснованности: III; убедительность рекомендации: Б.

В сочетании с данными визуализационных и клинических исследований, КЭА можно использовать для мониторинга химиотерапии у больных на поздних стадиях РМЖ. У больных РМЖ, не поддающимся оценке, стойкое повышение концентрации этого маркера является свидетельством прогрессии заболевания. Уровень обоснованности: III; убедительность рекомендации: Б.

#### **Гены BRCA-1 и BRCA-2**

В соответствии с рекомендациями рабочей группы Консорциума по генетическим исследованиям

раковых заболеваний, ранний скрининг на РМЖ и рак яичников рекомендуется для лиц с мутациями гена-1 раннего начала РМЖ (breast cancer 1 early onset, BRCA-1) и на РЖМ — для лиц с мутациями гена BRCA-2 [382]. Однако никаких рекомендаций — за или против профилактической мастэктомии или овариэктомии даны не были. В заключение также указано, что «эти операции являются выбором для носителей мутаций, но свидетельства их преимуществ отсутствуют, а описания случаев из практики документируют возможность развития опухоли после профилактической операции. Рекомендуется, чтобы лица, рассматривающие возможность генетического тестирования, получали консультации относительно неясности в вопросе о мерах, снижающих риск, и чтобы медицинское обслуживание таких лиц осуществлялось, по возможности, в контексте исследовательских протоколов, разработанных для оценки клинического исхода». Важно подчеркнуть, что указанное руководство основано только на мнениях экспертов.

В 2003 г. комиссия ASCO опубликовала подробное заявление о политике в вопросах генетического тестирования на подверженность раковым заболеваниям [324]. Это заявление включало рекомендации по следующим вопросам: показания к генетическому тестированию, регламентация тестирования, страховые выплаты, защита от дискриминации, проблемы конфиденциальности генетического тестирования и продолжающиеся проблемы с просвещением и исследованиями в области генетического тестирования тканей человека.

В соответствии с мнением консенсусной комиссии VIII Конференции в Санкт-Галлене в 2005 г., решения о лечении женщин с мутациями генов BRCA-1 и BRCA-2 должны учитывать такие возможности, как

#### **РЕКОМЕНДАЦИЯ № 6 КОМИССИИ NACB ПРИ РМЖ:**

##### **ТЕСТИРОВАНИЕ МУТАЦИЙ BRCA-1 И BRCA-2 ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ЖЕНЩИН С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ РМЖ**

Тестирование мутаций BRCA-1 и BRCA-2 можно использовать для выявления женщин с высоким риском развития РМЖ или рака яичников в семьях высокого риска. Для тех, у кого обнаружены такие мутации, скрининг следует начинать с возраста 25–30 лет. Однако нет достаточно данных, чтобы рекомендовать конкретные стратегии наблюдения/скрининга для молодых женщин с высоким риском. Надлежащие консультации нужно давать всем, кто рассматривает возможность тестирования на наличие BRCA-1 и BRCA-2. Уровень обоснованности: мнение экспертов; убедительность рекомендации: Б.

двусторонняя мастэктомия с пластической реконструкцией, профилактическая овариэктомия, химио-профилактика и тщательное наблюдение».

Комиссия NACB поддерживает заявления, опубликованные Консорциумом по исследованиям генетики раковых заболеваний, ASCO, Рабочей группой США по профилактическим службам и Консенсусной комиссией в Санкт-Галлене [324, 350, 382–384].

## МУЛЬТИГЕННЫЕ ПРИЗНАКИ

### *Определение профилей генной экспрессии*

Определение профилей генной экспрессии осуществляют с помощью микрочипов для выявления одновременной экспрессии тысяч генов. Описаны, по меньшей мере, восемь профилей генной экспрессии, предсказывающих исход для больных РМЖ (обзор см. [385]). Хотя такие профили содержат немногие совпадающие гены, в большинстве случаев они дают сходную прогностическую информацию [386].

В одном из первых клинических исследований применения микрочипов [387] описан профиль из 70 генов, который корректно предсказывает позднее появление отдаленных метастазов у 65 из 78 не получавших системного лечения больных моложе 55 лет с впервые выявленным РМЖ без поражения лимфоузлов. Использование этого профиля в независимой выборке 19 больных РМЖ привело только к двум неверным результатам. Этот спектр 70 генов позже прошел внутреннюю [388] и внешнюю [389] апробацию. В обоих этих исследованиях прогностическое значение генного профиля оказалось независимым от общепринятых прогностических признаков РМЖ.

В настоящее время этот профиль из 70 генов проходит проспективную апробацию в рамках исследования по отказу от химиотерапии на основании микрочипов при РМЖ без поражения лимфоузлов (Microarray for Node-Negative Disease Avoids Chemotherapy, MINDACT) [390]. Основная цель этого исследования состоит в том, чтобы установить, можно ли больных РМЖ без поражения лимфоузлов с низким риском рецидивов по результатам определения генного профиля, но с высоким риском по результатам клинико-патологических исследований освободить от адъювантной химиотерапии без последствий для выживания без отдаленных метастазов.

#### РЕКОМЕНДАЦИЯ № 7 КОМИССИИ NACB ПРИ РМЖ:

##### *ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОФИЛЕЙ ГЕННОЙ ЭКСПРЕССИИ МИКРОЧИПАМИ ДЛЯ ПРЕДСКАЗАНИЯ ИСХОДА*

Ни один из профилей генной экспрессии, известных в настоящее время, не следует использовать в качестве рутинной процедуры для предсказания исходов у больных РМЖ. Уровень обоснованности: III; убедительность рекомендации: Б.

### *Тест-система Oncotype DX™*

Тест-система Oncotype DX™ представляет собой способ анализа определенного набора генов для количественной оценки вероятности рецидивов у больных с впервые диагностированным РМЖ на ранней стадии (см. обзор [391]). Вместо микрочипов в этой системе используют обратнотранскриптазную полимеразную цепную реакцию (ОТ-ПЦР) для определения экспрессии 21 гена (16 связанных с раком и 5 контрольных). На основании экспрессии этих генов рассчитывают балльную оценку возможности рецидивов (БОВР) и предсказывают низкий, средний и высокий риск отдаленных метастазов у больных, положительных по РЭ, находящихся на адъювантном лечении тамоксифеном [392]. Показатель БОВР прошел проспективную апробацию на независимой популяции больных РМЖ, положительных по РЭ, без поражения лимфоузлов, находящихся на адъювантном лечении тамоксифеном в рамках Национального исследования адъювантного и хирургического лечения РМЖ и рака кишечника В14 [392]. В этом исследовании БОВР оказалась независимым предсказательным признаком исхода для больных. Независимое прогностическое значение БОВР было позднее подтверждено в популяционном исследовании по схеме случай–контроль [393]. Хотя низкие значения БОВР предсказывали хороший исход у больных на адъювантном лечении тамоксифеном, высокие значения оказались связанными с благоприятным исходом у больных, получавших адъювантную или неоадъювантную химиотерапию [394, 395]. Специфическое преимущество этой тест-системы в том, что анализ можно выполнять на фиксированных формалином тканях, заключенных в парафин.

#### РЕКОМЕНДАЦИЯ № 8 КОМИССИИ NACB ПРИ РМЖ:

##### *ТЕСТ-СИСТЕМА ONCOTYPE DX™ ДЛЯ ПРЕДСКАЗАНИЯ ИСХОДА*

Тест-систему Oncotype DX™ можно использовать для предсказания рецидивов у больных РМЖ, положительных по РЭ, без поражения лимфоузлов на адъювантном лечении тамоксифеном. Пациенты, для которых предсказан благоприятный исход, могут избежать необходимости в адъювантной химиотерапии. Уровень обоснованности: I/II; убедительность рекомендации: А.

Тест-систему Oncotype DX™ можно также использовать для предсказания успеха адъювантной химиотерапии (циклофосфамид/метотрексат/5-фторурацил) у больных, положительных по РЭ без поражения лимфоузлов, а именно: при высоких значениях оценки вероятности рецидивов пользы от химиотерапии больше, чем при низких. Уровень обоснованности: III; убедительность рекомендации: Б.

## ОБЗОРЫ

В настоящее время БОВР проходит проспективную апробацию в рамках Исследования по определению индивидуализированных вариантов лечения (Trial Assigning Individualized Options for Treatment, TAILORx [396]). В этом исследовании пациенток с промежуточными значениями БОВР рандомизировали на проведение гормонотерапии либо гормонотерапии и химиотерапии. Цель — выяснение, может ли адъювантная химиотерапия улучшить выживаемость в группе больных с промежуточными значениями БОВР. Кроме того, в этом исследовании больные с низкими значениями БОВР после лечения тамоксифеном будут получать гормонотерапию, а с высокими значениями — химиотерапию и гормонотерапию.

### КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ: МАРКЕРЫ ОПУХОЛЕЙ ПРИ РМЖ

Все маркеры РМЖ, апробированные лучше других, определяют в ткани. К ним относятся РЭ, РП, *HER-2*, *uPa* и *PAI-1*. Определение РЭ, РП и *HER-2*

сейчас стало обязательным для всех больных РМЖ с впервые установленным диагнозом. Определение *uPa* и *PAI-1*, хотя и прошло техническую и клиническую апробацию [361–363, 366, 367], пока не нашло широкого клинического применения, главным образом по причине необходимости в минимальных количествах свежей или свежемороженой ткани. Однако определение этих маркеров можно использовать в помощь при отборе таких больных РМЖ без поражения лимфоузлов, которым не нужна адъювантная химиотерапия. Аналогично, тест-систему OpcoType DX™ можно использовать для предсказания рецидивов у больных РМЖ, положительных по РЭ, без поражения лимфоузлов, находящихся на адъювантном лечении тамоксифеном. Хотя *CA 15-3* и другие сывороточные маркеры широко используют в послеоперационном наблюдении и мониторинге терапии на поздних стадиях РМЖ, клиническая ценность этого и других сывороточных маркеров еще не подтверждена в исследованиях с высоким уровнем доказательности.

Список литературы см. на сайте [www.terramedica.spb.ru](http://www.terramedica.spb.ru)