

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ В ПРОГНОЗЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ РЕЦИДИВОВ И МЕТАСТАЗОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М. Ю. Чебуркаева — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, аспирант кафедры хирургии и онкологии ФПК и ППС; **Н. Б. Захарова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, доктор медицинских наук; **В. Э. Федоров** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры хирургии и онкологии ФПК и ППС, доктор медицинских наук; **Н. Е. Терёшкина** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, старший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, кандидат медицинских наук; **Ю. С. Гергенретер** — ГУЗ «Областной онкологический диспансер №2», врач-онколог.

DIAGNOSTIC VALUE OF BIOMARKERS IN THE PROGNOSIS OF POSTOPERATIVE RELAPSES AND METASTASES IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

M. Yu. Cheburkayeva — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of surgery and oncology of FPK and PPS, Post-graduate; **N. B. Zakharova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Central Research Laboratory, Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Doctor of Medical Science; **V. E. Fedorov** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Professor of department of surgery and oncology of FPK and PPS, Doctor of Medical Science; **N. E. Teryoshkina** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, senior research associate of Central Research Laboratory, Candidate of Medical Science; **Yu. S. Gergenreter** — Regional Oncology center №2, the oncologist.

Дата поступления — 01.03.2017 г.

Дата принятия в печать — 15.05.2017 г.

Чебуркаева М. Ю., Захарова Н. Б., Федоров В. Э., Терёшкина Н. Е., Гергенретер Ю. С. Диагностическое значение биомаркеров в прогнозе послеоперационных рецидивов и метастазов у больных раком молочной железы. Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (2): 239–244.

Цель: повышение качества диагностики рецидивов и метастазов рака молочной железы (РМЖ) в послеоперационном периоде. **Материал и методы.** Проведено обследование 123 женщин. Из них 30 практически здоровых женщин составили контрольную группу (1-я группа); у 20 женщин выявлены доброкачественные заболевания молочной железы (2-я группа); у 73 диагностирован РМЖ. Больные РМЖ до оперативного вмешательства были разделены на группы в соответствии со стадией заболевания: 33 женщины с I–II стадиями РМЖ без регионарных метастазов (3-я группа); 22 женщины со II стадией РМЖ с регионарными метастазами (4-я группа); 18 пациенток с III стадией РМЖ (5-я группа). После оперативного вмешательства 68 пациенток обследованы повторно и разделены на 2 аналитические группы. В 6-ю группу вошли женщины без клинических проявлений рецидивов и метастазов в послеоперационном периоде — 44 (64,7%); 7-ю группу составили 24 женщины (35,3%), у которых в послеоперационном периоде выявлены метастазы и местные рецидивы заболевания. Для определения содержания фетальных белков (СА-15–3, СА-125, РЭА), Ил-8 и VEGF использовали коммерческие наборы реактивов для твердофазного иммуноферментного анализа. **Результаты.** Анализ полученных данных показал, что наиболее значимый подъем уровня VEGF сыворотки и плазмы имелся у больных РМЖ при появлении клинических признаков метастазирования и рецидивирования заболевания. Из фетальных белков значимое нарастание содержания в крови показали СА-15–3 и РЭА. **Заключение.** Можно считать, что у больных РМЖ только в послеоперационном периоде подъем уровня VEGF в сыворотке крови связан с ростом опухолевой ткани, развитием инвазии и метастазирования.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы, рецидивы, биомаркеры, послеоперационный период.

Cheburkayeva MYu, Zakharova NB, Fedorov VE, Teryoshkina NE, Gergenreter YuS. Diagnostic value of biomarkers in the prognosis of postoperative relapses and metastases in patients with breast cancer. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (2): 239–244.

Purpose: to improve the diagnosis of relapse and metastasis of breast cancer in the postoperative period. **Material and methods.** 123 women were examined. Of these, 30 practically healthy women made up a control group, 20 women had benign breast diseases, 73 had breast cancer. The patients with BC before the surgical intervention were divided into groups according to the stage of the disease. The 1st group consisted of 30 practically healthy women. In the second group — 20 women with fibroadenomas of the breast. In the third group — 33 women with I–II stages of breast cancer without regional metastases. The 4th group consisted of 22 women with stage II breast cancer with regional metastases, in the 5th group — 18 patients with stage III breast cancer. After surgery, 68 patients were re-examined and divided into 2 analytical groups. The 6th group included women without clinical manifestations of relapses and metastases in the postoperative period — 44 (64.7%). Group 7 consisted of 24 (35.3%) women who had metastasis

and local recurrences of the disease in the postoperative period. To determine the content of fetal proteins (Ca-15-3, Ca-125, REA), IL-8 and VEGF, commercial sets of reagents for solid-phase enzyme-linked immunosorbent assays were used. *Results.* Analysis of the data obtained showed that the most significant increase in serum and plasma VEGF levels occurred in breast cancer patients with clinical signs of metastasis and recurrence of the disease. Of fetal proteins, a significant increase in blood content showed Ca15-3 and CEA. *Conclusion.* We can assume that in patients with breast cancer only in the postoperative period, the rise in VEGF was associated with the growth of tumor tissue and the development of invasion and metastasis.

Key words: breast cancer, metastases, recurrence, biomarkers, postoperative period.

Введение. Среди женщин России рак молочной железы (РМЖ) в структуре онкологической заболеваемости и смертности занимает первое место. Около 10,3% больных РМЖ погибают от прогрессирования заболевания в течение первого года после постановки диагноза [1]. До 40% пациентов даже с I–II стадиями РМЖ имеют рецидив болезни после хирургического вмешательства [2].

Основной своевременной диагностики заболевания, мониторинга эффективности лечения и выявления раннего рецидива в настоящее время стало исследование уровня в сыворотке крови маркеров опухолевого роста [3, 4]. Считается, что наилучший алгоритм действий у больных РМЖ в послеоперационном периоде может быть разработан с использованием группы различных маркеров [5]. Такой подход дает возможность создания оптимальной модели для оценки «индивидуального» риска развития рецидива и эффективности терапии выбора, увеличивает продолжительность безрецидивного периода и выживаемость больных [6, 7].

К значимым биомаркерам опухолевого роста у больных РМЖ относят группу фетальных белков: таковыми считаются раково-эмбриональный антиген (РЭА); Cancer antigen (CA-125, CA-15-3). Одной из доказанных многоцентровыми исследованиями областей применения CA-15-3 и РЭА признается выявление скрытых рецидивов и прогрессирования РМЖ после постановки диагноза и радикального лечения. Динамическое определение содержания опухолевого маркера в ближайшем послеоперационном периоде считается критерием эффективности выполненного оперативного вмешательства [8]. Однако область применения данных биомаркеров в современной онкоматематологии, прежде всего в послеоперационном периоде у больных РМЖ, остается до конца не установленной. Концентрация серологических опухолевых маркеров обусловлена не только степенью экспрессии, синтеза, высвобождения, экскреции, массы и распространенности опухоли. Она зависит также от интенсивности кровоснабжения опухоли, уровня катаболизма опухолевого маркера и ряда других факторов.

В настоящее время доказано, что опухолевые клетки могут сами секретировать целый ряд цитокинов и способствовать метастазированию [9], поэтому интерлейкин-8 (Ил-8) относится к основным медиаторам воспалительных процессов, занимая ведущую позицию в патогенезе злокачественного роста.

В последние годы при раке большая роль придается «включению» ангиогенеза. Ключевой его регулятор VEGF активирует рост клеток эндотелия и формирование новых капилляров, а также непосредственно участвует в регуляции пролиферации клеток опухоли [10, 11]. Рост солидных опухолей, а также процессы инвазии и метастазирования зависят от

ангиогенеза, процесса формирования и роста новых кровеносных сосудов [11].

Особую актуальность в связи с этим приобретает исследование содержания VEGF в сыворотке и плазме крови у больных РМЖ одновременно с оценкой взаимосвязи данных показателей с сывороточными опухолевыми фетальными биомаркерами. Одновременная количественная их оценка (уровня Ил-8 и VEGF в сыворотке крови, VEGF в плазме крови и CA-15-3, РЭА, CA-125) позволяет провести анализ особенностей биологического «поведения» РМЖ, прогнозировать развитие опухолевого процесса в каждой конкретной клинической ситуации.

Цель: повышение качества диагностики рецидивов и метастазов РМЖ в послеоперационном периоде.

Материал и методы. На кафедре хирургии и онкологии ФПК и ППС, базирующейся в отделении онкологии Дорожной клинической больницы Саратова, проведено обследование 123 женщин. Из них 30 практически здоровых женщин в возрасте от 31 до 60 лет составили контрольную группу (1-я группа); 20 женщин с фибroadеномой молочной железы вошли во 2-ю группу; у 73 больных диагностирован РМЖ. Возраст пациенток колебался от 32 до 65 лет, средний возраст составил 57,3±1,4 года.

Критерии включения: наличие у больных клинически, цитологически и гистологически подтвержденного РМЖ по классификации TNM, информационное согласие на предлагаемое лечение и обследование. Все больные прооперированы.

Критерии исключения: отказ пациенток от предлагаемого исследования, неоперированные больные РМЖ, больные с «сомнительным» или неподтвердившимся при гистологическом исследовании диагнозом РМЖ, неоперабельные больные с отдаленными метастазами в терминальной стадии и больные, поступившие в лечебное учреждение с тяжелой сопутствующей патологией в преагональном и агональном состояниях.

Больные РМЖ до оперативного вмешательства были разделены на группы в соответствии со стадией заболевания: 33 женщины с I–II стадиями РМЖ без регионарных метастазов (3-я группа); 22 женщины со II стадией РМЖ с регионарными метастазами (4-я группа); 18 пациенток с III стадией РМЖ (5-я группа). Наиболее частым оперативным вмешательством у больных РМЖ 3–4-й групп была модифицированная мастэктомия (МЭ) по Маддену — у 38 (52,1%) женщин. При распространении опухолевых клеток на большую и малую грудные мышцы выполнялась МЭ по Холстеду у 2 (2,7%) больных. Квадрантэктомия с лимфодиссекцией проведена 33 (45,2%) больным 2-й группы.

После оперативного вмешательства 68 пациенток обследованы повторно и разделены на две аналитические группы: в 6-ю группу вошли 44 женщины (64,7%) без клинических проявлений рецидивов и метастазов в послеоперационном периоде; 7-ю группу составили 24 женщины (35,3%), у которых в послеоперационном периоде выявлены метастазы и

местные рецидивы заболевания. Сроки повторного проведения исследования уровня VEGF и фетальных белков (через 12–18 месяцев после оперативного вмешательства) выбраны не случайно, так как в этот период чаще всего получают развитие рецидивы заболевания и метастазирование.

При поступлении больных в ДКБ проводили общепринятое клинико-лабораторное обследование. Методы исследования включали: клинические анализы крови и мочи, биохимические анализы крови, определение группы крови и резус-фактора, инструментальные исследования (УЗИ молочных желез, органов брюшной полости, органов малого таза), маммографию, рентгенографию органов грудной клетки, фиброгастроуденоскопию (ФГДС), компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, МРТ органов забрюшинного пространства.

В качестве дополнительных лабораторных тестов определяли в сыворотке крови фетальные белки СА-15-3, СА-125, РЭА и Ил-8; в сыворотке и плазме крови — VEGF.

Кровь у обследуемых пациенток забирали в утренние часы до приема пищи из кубитальной вены в пробирки компании Vacuette (Австрия) для получения сыворотки и плазмы: гель с активатором свертывания и гель с K_3 -ЭДТА. Для определения содержания фетальных белков (СА-15-3, СА-125, РЭА), Ил-8 и VEGF использовали коммерческие наборы реактивов для твердофазного иммуноферментного анализа фирмы «Вектор-Бест»: СА-15-3 — ИФА-Бест; СА-125 — ИФА-Бест; РЭА — ИФА-Бест; Интерлейкин-8 — ИФА-Бест; VEGF — ИФА-Бест.

После выписки из стационара пациентам рекомендован стандартный динамический контроль, который включал УЗИ молочных желез каждые три месяца в течение года, затем 1 раз в 6 месяцев в течение трех лет, далее ежегодно. Помимо перечисленных обследований у 68 пациенток через 12–18 месяцев выполнялся повторный забор биоматериала. Остальные 5 пациенток также проходили стандартное послеоперационное обследование по месту жительства.

Анализ полученных данных производили с помощью стандартных методов статистической обработки с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel и пакета прикладных программ для научно-технических расчетов программ Statistica 6.0, Microsoft Office Excel 2007. Статистическую обработку полученных данных осуществляли методами непараметрической статистики: в качестве критерия достоверности отличия между двумя независимыми группами использовался непараметрический критерий (U) Манна — Уитни и тест Вилкоксона. Данные представлены как медиана и интерквартильный размах для непараметрических переменных. При оценке диагностических характеристик исследуемого маркера применялся анализ кривой ROC (Receiver operating characteristic curve), предусматривающий сравнение операционных характеристик теста: чувствительности и специфичности. В качестве нулевой гипотезы принималось, что площадь под кривой ROC не отличается от величины 0,5. Пороговые уровни биомаркера определялись при построении графиков зависимостей чувствительности и специфичности.

Результаты. Анализ полученных данных показал наличие незначительных изменений содержания в сыворотке крови VEGF, РЭА, СА-125 у больных РМЖ до оперативного вмешательства (рис. 1–3). До оперативного вмешательства содержание VEGF в сыворотке и плазме крови практически не имело связи со стадией заболевания. При этом содержание VEGF в плазме крови у больных РМЖ было снижено практически во всех группах обследованных женщин. Его снижение достигало от 11,2 до 48,7% уровня нормы ($p < 0,05$). После выполненных оперативных вмешательств в группе больных РМЖ с рецидивами и метастазами (с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов) достоверное повышение уровня VEGF в сыворотке крови выявлено через 12–18 месяцев (табл. 1). В группе больных без метастазов и рецидивов в сыворотке отмечено незначительное снижение содержания VEGF, в плазме его уровень падал до 46,9% величины нормы ($p < 0,05$).

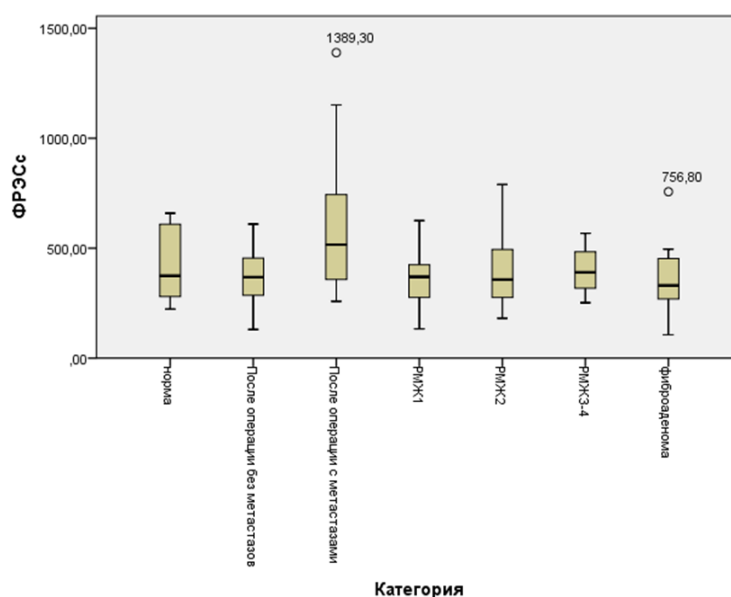


Рис. 1. VEGF сыворотки крови у практически здоровых лиц, у больных ФА и РМЖ до и после оперативного вмешательства

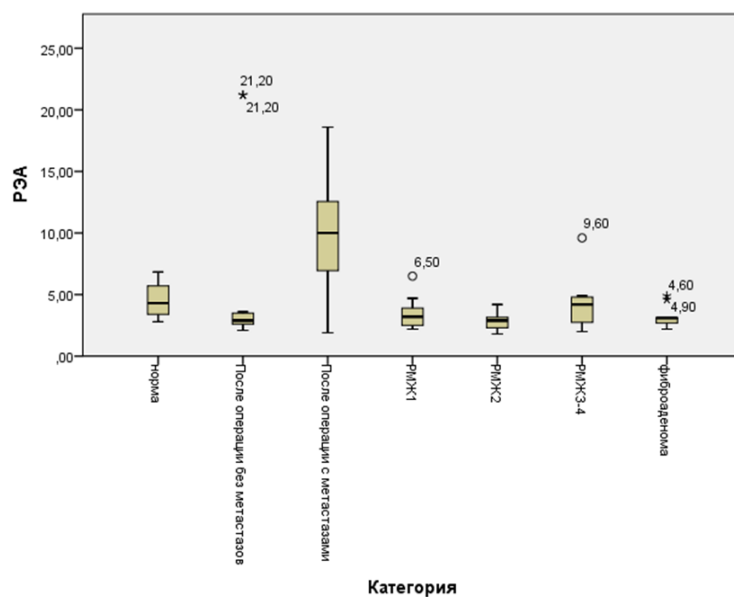


Рис. 2. Содержание РЭА в сыворотке крови у больных РМЖ у практически здоровых лиц, у больных ФА и РМЖ до и после оперативного вмешательства

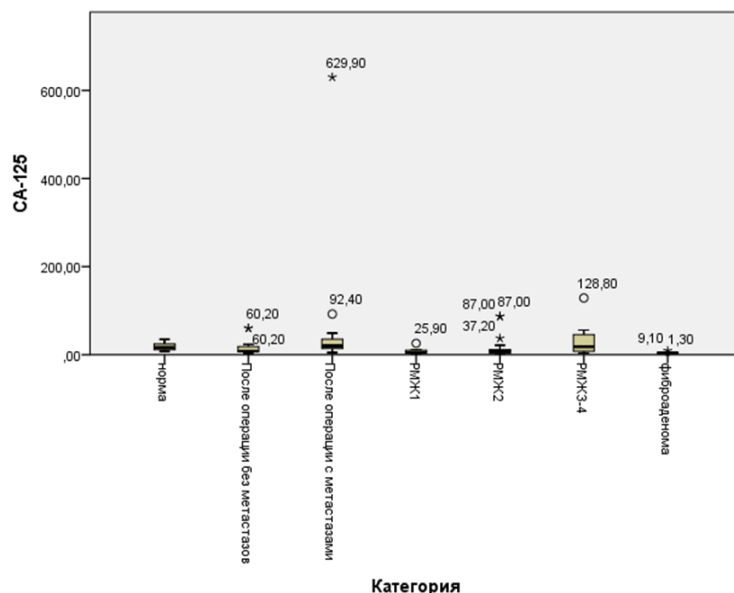


Рис. 3. Содержание CA-125 в сыворотке крови у больных РМЖ у практически здоровых лиц, у больных ФА и РМЖ до и после оперативного вмешательства

Таблица 1

Содержание VEGF сыворотки и плазмы крови у больных РМЖ после операции через 12–18 месяцев

Группа обследованных	Концентрация VEGF (нг/мл)	
	в сыворотке	в плазме
1-я (n=30)	374,2 (279,9–614,0)	197,9 (143,7–334,3)
5-я (n=44)	363,9 (272,8–454,8) *	105,1 (40,2–169,6) *
6-я (n=24)	516,4 (358,0–743,7) *	178,3 (87,5–508,3)

Примечание (здесь и в следующей таблице): * — $p \leq 0,05$.

Исследовано содержание фетальных белков и Ил-8 в сыворотке крови у практически здоровых лиц, у больных РМЖ после оперативного вмешательства (табл. 2, рис. 4).

Таблица 2

Содержание фетальных белков в сыворотке крови и Ил-8 у больных РМЖ после оперативного вмешательства

Группа обследованных	CA-15-3 (ед/мл)	РЭА (нг/мл)	CA-125 (ед/мл)	Ил-8 (нг/мл)
1-я (n=30)	13,4 (10,0–19,2)	4,3 (3,3–5,8)	16,8 (10,3–4,5)	5,73 (4,9–7,9)
5-я (n=44)	39,2 (32,2–44,3) *	2,9 (2,5–3,5)	8,2 (6,8–19,6)	14,7 (10,2–24,0) *
6-я (n=24)	98,7 (56,2–13,8) *	10,0 (6,8–12,6) *	20,3 (13,9–42,2)	11,0 (3,3–16,7) *

Как видно, наиболее значимым увеличением содержания в сыворотке крови у больных ФА и РМЖ

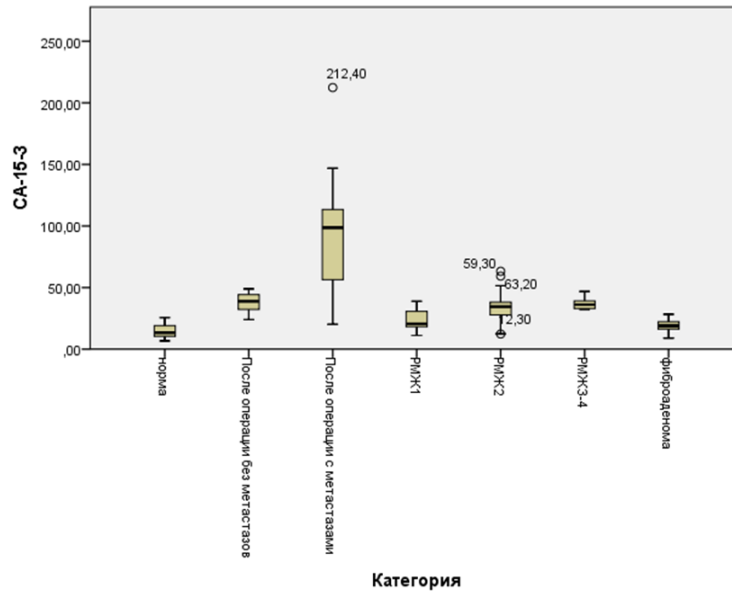


Рис. 4. Содержание СА-15-3 в сыворотке крови у больных РМЖ, у практически здоровых лиц, у больных ФА и РМЖ до и после оперативного вмешательства

до оперативных вмешательств было у сывороточного маркера СА-15-3. У больных РМЖ в I стадии уровень СА-15-3 в сыворотке крови возрастал в 1,5 раза от уровня нормы ($p < 0,05$); у пациенток с III стадией, при дальнейшей распространенности заболевания, показатель превышал величину нормы в 2,7 раза ($p < 0,05$). Уровни СА-125 и РЭА у больных ФА и РМЖ оставались в пределах нормы. Не отмечено достоверных различий в содержании СА-125 и РЭА у больных РМЖ различных стадий. Эти данные указывают на низкую клиническую значимость СА-125 и РЭА у больных РМЖ.

Значительное повышение медианы СА-15-3 имело место у больных с регионарными метастазами: в 2,6 раза выше нормы ($p < 0,05$); без таковых: в 1,5 раза ($p < 0,05$). Достоверный подъем содержания РЭА в сыворотке крови отмечен в послеоперационном периоде только у больных с метастазами и рецидивами заболевания: в 2,3 раза ($p < 0,05$).

Высокие уровни Ил-8 выявлены в сыворотках крови всех больных ФА и РМЖ. Концентрация Ил-8 в сыворотке крови больных ФА возрастала по сравнению с величиной нормы в 1,3 раза ($p < 0,05$). У больных РМЖ содержание Ил-8 в сыворотке крови возрастало по мере распространенности опухолевого процесса. Уровень Ил-8 сыворотки крови у пациентов с РМЖ I стадии был выше величины нормы в 3,4 раза ($p < 0,05$). У больных РМЖ III стадии, т.е. при дальнейшей распространенности заболевания, показатель превышал величину нормы в 4,7 раза ($p < 0,05$). В послеоперационном периоде у больных РМЖ с метастазами и рецидивами заболевания и с их отсутствием в сыворотке

крови сохранялось высокое содержание Ил-8, почти в 2,6 и 3,4 раза выше величин нормы ($p < 0,05$).

Учитывая факт, что уровень Ил-8 до оперативного вмешательства повышен в сыворотке крови всех обследованных больных ФА и РМЖ относительно контроля, данный показатель может быть использован как дополнительный маркер новообразований молочной железы, а также для оценки степени злокачественности опухолевого процесса. Иначе говоря, нарастание концентрации Ил-8 в сыворотке крови у больных до оперативного вмешательства РМЖ позволяет судить о высокой степени злокачественности опухоли.

Для исследования диагностической способности биомаркеров при прогнозировании наличия или отсутствия метастазов у женщин с раком молочной железы провели статистический анализ показателей концентрации VEGF в сыворотке и плазме крови, СА-15-3, СА-125, РЭА, Ил-8 в сыворотке крови. С помощью t-критерия равенства генеральных средних определили, что средние значения в группах с метастазами и без метастазов существенно не различаются для показателей Ил-8 ($p = 3,31$), СА-125 ($p = 0,15$). У остальных показателей t-критерий значим на уровне 0,05.

ROC-анализ позволил оценить диагностическую способность биомаркеров как бинарных классификаторов при разделении пациентов на группы с метастазами и рецидивами заболевания и без метастазов. Его результаты представлены в табл. 3. Как видно, в послеоперационном периоде диагностические значения показателей VEGF сыворотки, СА-15-3, РЭА имеют достаточно высокую специфичность и чувстви-

Таблица 3

Диагностическая значимость биомаркеров у больных РМЖ без и с метастазами и рецидивами заболевания в послеоперационном периоде

Предиктор	Левая граница серой зоны	Точка отсечения	Правая граница серой зоны	AUC	Чувствительность (Ч)	Специфичность (С)
VEGF сыворотки	255,15	376,66	513,4	75,6	0,60	0,89
СА-15-3	15,46	34,7	50,45	90,3	0,87	1,00
РЭА	3,10	4,10	5,30	83,6	0,91	0,89

Примечание: если связь возрастающая, левая граница меньше правой; если связь убывающая — наоборот.

тельность при сравнении показателей у пациенток РМЖ без и с метастазами и рецидивами заболевания.

Нарастание содержания в сыворотке крови данных показателей можно считать началом развития метастазов и рецидивов заболевания у больных РМЖ в послеоперационном периоде.

Обсуждение. В послеоперационном периоде у больных РМЖ, вне зависимости от стадии заболевания и предоперационных факторов прогноза (возраст пациентки, размер опухоли, ее гистологический тип, гормональный статус и др.), появление клинических признаков метастазирования и рецидивирования заболевания сопровождалось следующим: значимым подъемом уровня VEGF сыворотки с одновременным понижением его содержания в плазме крови; нарастанием содержания в сыворотке крови СА-15-3 и РЭА.

С одной стороны, подъем уровня VEGF в сыворотке крови у больных РМЖ в послеоперационном периоде выступает одним из проявлений «включения» опухолевого ангиогенеза. С другой стороны, как до оперативного вмешательства, так и после него его сопровождают сниженные уровни VEGF плазмы, возникающие вследствие недостаточности прямого поступления эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) из костного мозга. Данные процессы определяют появление «опухолового» микрососудистого русла, отличающегося высокой проницаемостью, хаотичным характером ветвления, многочисленными петлями, отсутствием структурированности сосудистой сети и малочисленностью перитцитов [11, 12]. Его появление увеличивает интерстициальное и внутриопухолевое давление, способствует проникновению опухолевых клеток в кровотоки [13, 14]. Это дает основание считать, что после оперативного вмешательства у ряда больных развитие метастазов и рецидивов заболевания связано не только с сохранением активности процессов злокачественной трансформации, самопроизвольного деления опухолевых клеток, потерей их способности к апоптозу, но и с секрецией гуморальных стимуляторов ангиогенеза.

Таким образом, подъем уровня VEGF в сыворотке крови у больных РМЖ в послеоперационном периоде свидетельствует о «включении» опухолевого ангиогенеза, глубине инвазии опухоли при распространении ее за пределы органа и метастазирования. Данный показатель может повысить результативность применения комплекса таких серологических маркеров, как СА-15-3 и РЭА, в послеоперационном периоде у больных РМЖ при выявлении либо локального рецидива, либо отдаленных метастазов. Тестирование уровней группы серологических маркеров, СА-15-3, РЭА, VEGF, через 12–18 месяцев после хирургического удаления опухоли можно считать неинвазивным методом мониторинга течения заболевания.

После оперативных вмешательств у больных РМЖ снижение содержания VEGF одновременно с СА-15-3 и РЭА в сыворотке крови является диагностически значимым критерием отсутствия рецидива и метастазирования и может быть использовано для контроля эффективности проводимого лечения. Совершенно очевидно, что такие биологические маркеры, как VEGF вместе с СА-15-3 и РЭА, могут быть использованы для индивидуализации схем лечения больных РМЖ в послеоперационном периоде и отбора наиболее чувствительных пациентов прежде всего для проведения анти-VEGF-терапии.

Выводы:

1. При новообразованиях молочной железы нарастание содержания в сыворотке крови фетальных опухолевых маркеров СА-15-3, РЭА и VEGF достоверную диагностическую ценность приобретает через 12–18 месяцев после оперативного вмешательства.

2. Нарастание концентрации Ил-8 в сыворотке крови у больных РМЖ является следствием метастазирования в регионарные лимфатические узлы и высокой степени злокачественности опухоли. При этом степень повышения концентрации Ил-8 в сыворотке крови до оперативного вмешательства связана со стадией опухолевого процесса и имеет определенную прогностическую ценность.

3. С помощью ROC-анализа установлена высокая диагностическая специфичность и чувствительность показателей VEGF сыворотки и плазмы, СА-15-3, РЭА и Ил-8 сыворотки крови в послеоперационном периоде как бинарных классификаторов при разделении пациентов на группы: с метастазами и без метастазов.

Конфликт интересов отсутствует.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования — М. Ю. Чебуркаева, Н. Б. Захарова, В. Э. Федоров; получение и обработка данных, написание статьи — М. Ю. Чебуркаева, Н. Е. Терёшкина, Ю. С. Гергенретер; анализ и интерпретация результатов — М. Ю. Чебуркаева, Н. Б. Захарова, В. Э. Федоров; утверждение рукописи для публикации — Н. Б. Захарова, В. Э. Федоров.

References (Литература)

1. Kolyadina IV. Local recurrence occurrence in patients with primary operable breast cancer: PhD. Moscow, 2009; 96 s. Russian (Колядина И. В. Локальные рецидивы первично-операбельного рака молочной железы: дис.... канд. мед. наук. Москва, 2009; 96 с.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014; 64 (1): 9–29.
3. Shponka IS, Bondareva VA, Gritsenko PA. The role of tissue markers in assessment of biological properties and prognosis of breast cancer. International Medical Journal (Ukraine) 2005; 2: 97–108. Russian (Шпонька И. С., Бондарева В. А., Гриценко П. А. Роль тканевых маркеров в оценке биологических свойств и прогнозе рака молочной железы. Международный медицинский журнал (Украина) 2005; 2: 97–108).
4. Apanovich NV, Shubin VP, Korotaeva AA, et al. Current molecular genetic markers of breast cancer. Tumors of Female Reproductive System 2011; (1): 19–28. Russian (Апанович Н. В., Шубин В. П., Коротаева А. А. и др. Современные молекулярно-генетические маркеры рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2011; (1): 19–28).
5. Gaikwad NW, Yang L, Muti P, et al. The molecular etiology of breast cancer: evidence from biomarkers of risk. Int J Cancer 2008; 122 (9): 1949–1957.
6. Imyanitov EN, Moiseenko VM. Use of molecular genetic analysis in selecting antitumor therapy. Problems in Oncology 2008; 54 (2): 121–132. Russian (Имянитов Е. Н., Моисеенко В. М. Применение молекулярно-генетического анализа для выбора противоопухолевой терапии. Вопросы онкологии 2008; 54 (2): 121–132).
7. Dass K, Ahmad A, Azmi AS, et al. Evolving role of uPA/uPAR system in human cancers. Cancer Treat Rev 2008; (38): 122–136.
8. Lumachi F, Norberto L, Marino F, et al. Hormone receptor rate, MIB-1 score and serum tumor markers CEA and CA-15-3 relationship in elderly women with pT1–2 breast cancer. Anticancer Res 2010; 30 (11): 4701–4704.
9. Pichugina LB, Pinegin BV. Intracellular cytokines: problems of detection and clinical significance. Immunologiya 2008; 29 (1): 55–63. Russian (Пичугина Л. В., Пинегин Б. В. Внутриклеточные цитокины: проблемы детекции и клиническое значение. Иммунология 2008; 29 (1): 55–63).
10. Milani M, Harris AL. Targeting tumor hypoxia in breast cancer. Eur J Cancer 2008; 44 (18): 2766–2773.
11. Nagy JA, Benjamin L, Zeng H, et al. Vascular permeability, vascular hyperpermeability and angiogenesis. Angiogenesis 2008; 11 (2): 109–119.
12. Zhao T, Xia WH, Zheng MQ, et al. Surgical excision promotes tumor growth and metastasis by promoting expression of MMP-9 and VEGF in a breast cancer model. Exp Oncol 2008; 30 (1): 60–64.
13. Carson-Walter EB, Watkins DN, Nanda A, et al. Cell surface tumor endothelial markers are conserved in mice and humans. Cancer Res 2010; 61: 6649–6655.
14. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. Semin Oncol 2002; 29: 15–18.