

УДК 618.19-006.6-037

*А.И. Беришвили, К.П. Лактионов***ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ ОТЕЧНО-ИНФИЛЬТРАТИВНАЯ ФОРМЫ РМЖ: СХОДСТВО ИЛИ РАЗЛИЧИЯ?**

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контактная информация:

Александр Ильич Беришвили, канд. мед. наук, старший научный сотрудник хирургического отделения опухолей женской репродуктивной системы НИИ клинической онкологии.

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24; **тел.** +7(495)324-24-20**e-mail:** aberishvili@yandex.ru

Статья поступила: 04.05.2009 г., принята к печати: 23.09.2009 г.

Резюме

Отечно-инфильтративная форма рака молочной железы характеризуется быстрой опухолевой прогрессией, ранним метастазированием и плохим прогнозом. Комплексное лечение (хирургия, лучевая терапия, гормонотерапия и химиотерапия) является стандартом лечения ОИФ РМЖ, позволяя добиться улучшения выживаемости по сравнению с одно- и двухкомпонентным лечением. В исследование включено 299 больных ОИФ РМЖ: 59 – первичной ОИФ РМЖ, 240 больных – вторичной ОИФ РМЖ. Средний возраст составил 49 и 51 год, отдаленные метастазы имелись у 36 и 35 % пациенток, рецепторнегативный статус опухоли определялся в 65 и 56 % случаев при первичной и вторичной ОИФ РМЖ соответственно. Не выявлено достоверных различий в режимах лечения, безрецидивной выживаемости, составившей 22 и 24 мес., и общей выживаемости, составившей 47 и 39 мес. соответственно. При многофакторном анализе установлено влияние только одного признака – эффекта от лечения. Разделение ОИФ РМЖ на первичную и вторичную не имеет большого прогностического значения.

Ключевые слова: отечно-инфильтративная форма рака молочной железы, первичная ОИФ РМЖ, вторичная ОИФ РМЖ, прогноз.

*A.I. Berishvili, K.P. Laktionov***PRIMARY AND SECONDARY INFLAMMATORY BREAST CANCER: SIMILAR OR DIFFERENT?**

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, Moscow

Abstract

Inflammatory breast cancer is characterized by rapid tumor progression, early metastasis, and poor survival. Multimodal therapy (surgery, radiotherapy, endocrine therapy, and chemotherapy) has become the mainstay of treatment for IBC, offering a significant improvement in survival over single-modality or dual-modality treatments. Two hundred ninety nine patients with IBC were enrolled in the study; 59 patients were with primary IBC and 240 – with secondary IBC. The mean age was 49 and 51 year; 36 % and 35 % of women had distant metastasis; 65 % and 56 % were receptor negative in groups with primary and secondary IBC accordingly. No significant difference was found in treatment regimen and median disease-free survival, which was 22 and 24 months and overall survival, which was 47 and 39 months accordingly. Multivariate analysis identified effect on treatment as the only key factor. The distinction between primary and secondary IBC appears to be of little prognostic value.

Key words: inflammatory breast cancer, primary IBC, secondary IBC, prognosis.

Введение

Отечно-инфильтративная форма рака молочной железы является частью местнораспространенного рака молочной железы, встречается в 2,5 случаях на 100 000 женского населения, составляя в США 1–6 % РМЖ [8; 17; 24]. Впервые описана В. Lee и Н. Tannenbaum [27] в 1924 г. Уникальные клинические и морфологические особенности вместе с неблагоприятным прогнозом делают ее особой формой РМЖ, которая характеризуется тремя биологическими особенностями: быстрым ростом опухоли, высокой ангиоинвазивностью и ангиогенностью и, наконец, высоким метастатическим потенциалом, делающим ее наиболее летальной частью МР РМЖ. По данным I. Jaiyesimi et al. [22], большинство пациенток ОИФ РМЖ имели пальпируемые подмышечные лимфатические узлы и уже на момент установления диагноза 30 % – отдаленные метастазы. В ретро-

спективном исследовании L. Curcio et al. [11] 3-летняя общая выживаемость для женщин с ПИВ стадией заболевания составила 41,3 % по сравнению с 12,5 % при IV стадии ($p=0,006$), что свидетельствует о необходимости ранней диагностики. В этом смысле весьма информативна позитронно-эмиссионная томография, позволяющая в большинстве случаев выявить РМЖ на ранних этапах развития, оказывая непосредственное влияние на результаты лечения ОИФ РМЖ [1]. Несмотря на мультимодальное лечение, прогноз данного заболевания остается неблагоприятным, а 3-летняя выживаемость не превышает 30–40 %, тогда как при МР РМЖ она достигает 85 % [8; 10]. Выделяют две разновидности отечно-инфильтративной формы РМЖ: первичную и вторичную. Клинико-рентгенологически первичная (истинная) форма характеризуется диффузной инфильтрацией ткани молочной железы, отеком кожи, ее гиперемией, а также отсутствием опухолевого узла пальпаторно и на маммограммах.

По мнению S. Giordano et al. [13], быстрый рост опухоли при первичной ОИФ РМЖ является одной из характерных черт, позволяющих отличить ее от местнораспространенного рака со вторичным отеком кожи. Кроме того, как показали С. Kleer et al. [24], при первичной ОИФ РМЖ чаще встречаются инфильтративный протоковый рак, низкая степень дифференцировки и опухолевые клетки с высокой митотической активностью. Для вторичной ОИФ РМЖ характерна большая длительность анамнеза заболевания и наличие опухолевого узла на маммограммах. Так, М. Cristofanilli et al. [10] даже предлагают ввести критерий длительности развития классических признаков заболевания более 3 мес. для выделения пациенток со вторичной ОИФ РМЖ. Отек кожи и инфильтрация тканей молочной железы появляются спустя несколько месяцев после сравнительно медленного роста опухолевого узла. Ангиолимфатическая инвазия опухолевыми клетками часто определяется при ОИФ РМЖ, тогда как инвазия дермы за пределы лимфатических сосудов нехарактерна, что отличает истинную (первичную) ОИФ РМЖ от вторичной [24].

Единства относительно необходимости такого разделения на первичную и вторичную ОИФ РМЖ среди исследователей нет. Так, ряд авторов не находят различий в выживаемости данных категорий больных и считает такое разделение искусственным [20; 34], а другие указывают на биологические различия между ОИФ РМЖ и МР РМЖ с последующим отеком, ставящие ОИФ РМЖ на особое место [6; 14; 24; 25; 35].

Цель исследования – оценка собственного клинического материала по лечению ОИФ РМЖ, накопленного в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН за 15 лет, а также сравнительный анализ клинкоморфологических и биологических характеристик первичной и вторичной отечно-инфильтративной форм рака молочной железы в свете непосредственных и отдаленных результатов их лечения.

Материалы и методы

В исследование вошли данные о 299 больных ОИФ РМЖ, получавших лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 1990 по 2005 г. Из них 59 (19,7 %) имели первичную, а 240 (80,3 %) – вторичную ОИФ РМЖ. Клиническая характеристика групп представлена в таблице.

Хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии выполнялось в 27 (46 %) случаях в группе с первичной и в 129 (54 %) – в группе со вторичной ОИФ РМЖ.

Неoadъювантную химиотерапию получали 277 пациенток, из них 54 (92 %) больные с первичной ОИФ РМЖ и 223 (93 %) – со вторичной.

Гормонотерапию получали 19 (32 %) больных первичной ОИФ РМЖ и 104 (43 %) – вторичной ОИФ РМЖ. Предоперационная лучевая терапия на молочную железу и зону регионарного метастазирования в дозе 50–70 Гр проводилась 32 (54 %) и 130 (54 %) больным с первичной и вторичной ОИФ РМЖ соответственно.

Адъювантную химиотерапию получали 27 (54 %) больных первичной и 108 (45 %) вторичной ОИФ РМЖ.

Послеоперационная лучевая терапия на послеоперационный рубец и зоны регионарного метастазирования проводилась 3 (5 %) и 31 (13 %) больным первичной и вторичной ОИФ РМЖ соответственно.

Оценка эффективности лечения производилась в соответствии с рекомендациями ВОЗ по результатам клинического осмотра (уменьшение отека, гиперемии кожи, плотности тканей железы), маммографического и ультразвукового исследований.

Достоверность различий признаков в сопоставляемых группах оценивали с использованием t-критерия Стьюдента (ДИ не менее 95 %, $p < 0,05$). Показатели выживаемости вычисляли методом построения таблиц дожития по Kaplan-Meier.

Результаты

Разделение ОИФ РМЖ на первичную и вторичную формы (последняя характеризуется наличием опухолевого узла, инвазии лимфатических сосудов дермы и отсутствием клинических признаков диффузной опухолевой инфильтрации тканей МЖ) в настоящий момент четко не классифицируется.

Проведенный нами анализ среднего возраста больных в группах первичной и вторичной ОИФ РМЖ не выявил достоверных различий. Также сходным было и распределение по стадиям заболевания. Следует отметить, что более 90 % женщин имели поражение региональных лимфатических узлов, а 35 % пациенток в обеих группах на момент постановки диагноза уже имели отдаленные метастазы, что свидетельствует об агрессивном течении опухолевого процесса. Метастатическое поражение печени отмечалось в 7 и 14 %, костей – в 22 и 22 %, легких – в 8 и 10 % случаев при первичной и вторичной ОИФ РМЖ соответственно.

По гистологическому строению при вторичной форме инфильтративный протоковый и дольковый рак встречались чаще – 44 и 17 %, чем при первичной ОИФ РМЖ – 27 и 7 % случаев соответственно), редкие формы рака – 5 и 5 % случаев, рак без указания гистологической формы – в 31 и 56 % случаев соответственно.

И при первичной, и при вторичной форме ОИФ РМЖ преобладали рецепторнегативные по обоим видам рецепторов опухоли, составившие 65 и 56 %; рецепторпозитивные по обоим видам рецепторов опухоли составили 11 и 19 % случаев соответственно.

Таким образом, анализ клинкоморфологических и биологических характеристик как первичной так и вторичной ОИФ РМЖ показал отсутствие существенных различий между ними.

На следующем этапе исследования был проведен анализ эффективности лечения в зависимости от его вариантов и основных факторов прогноза.

Из вариантов лечения и в первичной и во вторичной форме ОИФ РМЖ сочетания местного и системного воздействия, включающие в себя трехкомпонентные режимы (химиотерапия или гормонотерапия/операция/лучевая терапия в различных очередностях), составили 35 и 45 % случаев, двухкомпонентные режимы (химиотерапия или гормонотерапия/операция/лучевая терапия в различных очередностях) – 33 и 32 % случаев или монорежимы (химиотерапия/гормонотерапия или их сочетание) – 32 и 24 % случаев соответственно.

Из схем неoadъювантной ХТ преобладали антрациклинсодержащие (45 и 54 %), реже CMF – 13 и 13 % случаев, таксаны – 8 и 7 %, сочетание различных схем отмечено в 20 и 17 % в первой и во второй исследуемой группах соответственно. ЛТ в предоперационном лечении использовалась в 54 % случаев в обеих группах, а в послеоперационном лечении – в 5 и 13 % случаев соответственно.

Таблица

Клиническая характеристика первичной и вторичной ОИФ РМЖ

Критерии	Первичная ОИФ РМЖ	Вторичная ОИФ РМЖ
Средний возраст, лет	49,6±10,1	51,5±10,1
Стадии:		
– T ₄ N ₀ M ₀	5 (8 %)	5 (2 %)
– T ₄ N ₁₋₃ M ₀	33 (56 %)	186 (63 %)
– T ₄ N ₀₋₃ M ₁	21 (36 %)	89 (35 %)
Репродуктивная функция:		
– сохранена	31 (53 %)	95 (40 %)
– отсутствует	28 (47 %)	145 (60 %)
Гистологическое строение:		
1. протоковый рак	16 (27 %)	105 (44 %)
2. дольковый рак	4 (7 %)	41 (17 %)
3. редкие формы рака	3 (5 %)	12 (5 %)
4. рак без указания формы	36 (61 %)*	82 (34 %)*
Рецепторный статус:		
– Определялся	37 (63 %)	188 (65 %)
– РЭ(+)/РП(+)	4 (11 %)	35 (19 %)
– РЭ(-)/РП(-)	24 (65 %)	106 (56 %)
– РЭ(+)/РП(-)*	3 (8%)*	31 (17%)*
– РЭ(-)/РП(+)*	6 (16%)*	16 (8%)*
РЭ – рецепторы эстрогенов, РП – рецепторы прогестерона; *Скорректированные значения		

В схемах адъювантной ХТ первичной ОИФ РМЖ преобладал режим CMF (41 и 18 % соответственно), а вторичной формы – антрациклины – 53 и 30 % соответственно, таксаны использовались в 7 и 10 % случаев, сочетания различных режимов химиотерапии – в 7 и 5 % случаев при первичной и вторичной ОИФ РМЖ соответственно.

Эффект от лечения (неоадъювантного или адъювантного) установлен рядом авторов как фактор прогноза выживаемости. Поэтому мы сочли необходимым провести анализ ряда факторов, влияющих на эффект от проводимого лечения, с целью выявления наиболее значимых.

В исследование вошли 264 пациентки среднего периода наблюдения за которыми составил не менее 12 мес, что позволило нам более объективно проанализировать различные аспекты лечения, начиная от клинических данных и заканчивая вариантами терапии.

Анализ кривых БРВ в зависимости от ответа на первичное лечение показал наличие достоверных различий.

Так, у больных с полным эффектом средняя БРВ составила 94,3±11,8 мес. (95 %-ный ДИ 71,3–117,3 мес.), медиана не достигнута, у больных с частичным эффектом – 81,4±10,3 мес. (95 %-ный ДИ 61,1–101,6 мес.) с медианой 46±8,6 мес., у больных со стабилизацией – 74,4±10,4 мес. (95 %-ный ДИ 54,1–94,7 мес.) с медианой 28±4,3 мес. и 17,1±2,1 мес. (95 %-ный ДИ 13,0–21,2 мес.) с медианой 11±1,5 мес. у больных с прогрессированием (p<0,0001; рис. 1).

Установлена прямая корреляция между эффектом от лечения и 3-летней БРВ, составившей 29,8 %. Ее распределение в зависимости от эффективности лечения было следующим: 59,1 % – для пациенток с ПЭ, 53,5 % – для пациенток с ЧЭ, 30,5 % – для пациенток со стабилизацией и 8,6 % для больных с прогрессированием (p<0,0001).

Аналогичная зависимость отмечена и для 5- и 10-летней БРВ, составившими 19,3 и 6,5 % с распределением: 50,0 %; 36,6 %; 20,4 %; 2,5 % и 22,0 %; 20,0 %; 6,4 % и 0 % для больных с ПЭ, ЧЭ, стабилизацией и прогрессированием соответственно (p<0,0001).

Анализ БРВ не выявил достоверных различий между таковой при первичной и вторичной ОИФ РМЖ. Так, средняя БРВ составила 57,0±9,8 мес. (95 %-ный ДИ 37,8–76,3 мес.) с медианой 22±4,4 мес. и 62,6±6,0 мес. (95 %-ный ДИ 50,8–73,4 мес.) с медианой 24,2 мес. соответственно (рис. 2).

Проведен многофакторный анализ БРВ пациенток ОИФ РМЖ, включающий в себя такие признаки как форма заболевания, репродуктивный статус, гистологическое строение опухоли, эффект от первичного лечения, варианты химиотерапии, стадию заболевания, показавший наличие статистически достоверных различий только по эффекту от лечения (p<0,0001).

Анализ общей выживаемости в зависимости от ответа на лечение также выявил достоверные различия. Так, при ПЭ средняя выживаемость составила 86,0±11,3 мес. (95 %-ный ДИ 64,9–109,0 мес.), медиана не достигнута, при ЧЭ – средняя выживаемость 89,3±9,6 мес. (95 %-ный ДИ 70,5–108,1 мес.), медиана – 71±15,5 мес. (95 %-ный ДИ, 40,7–101,3 мес.), при стабилизации – средняя выживаемость 76,5±8,9 мес. (95 %-ный ДИ, 59,1–94,0 мес.), а медиана – 47±11,5 мес. (95 %-ный ДИ, 24,5–64,5 мес.), а при прогрессировании болезни – средняя выживаемость 35,2±3,4 мес. (95 %-ный ДИ, 28,9–41,6 мес.), медиана – 24±2,3 мес. (95 %-ный ДИ, 19,5–28,6 мес.) (p<0,0001; рис. 3).

Нами выявлены статистически достоверные различия в 3-летней ОВ, составившей 52,8 %, которая распределялась следующим образом: у больных с ПЭ – 69,6 %, при ЧЭ – 70,2 %, при стабилизации – 52,3 %, а при прогрессировании – 38,0 % (p<0,001).

Похожая зависимость отмечена и для 5- и 10-летней ОВ, составившими 31,0 и 8,3 % с соответствующим подразделением на 50,0 %; 47,7 %; 36,7 %; 11,0 % и 8,3 %; 22,2 %; 9,8 %; 0 % для больных с ПЭ, ЧЭ, стабилизацией и прогрессированием соответственно (p<0,0001).

При анализе ОВ пациенток с первичной и вторичной ОИФ РМЖ установлено, что форма заболевания не оказывает достоверного влияния на ОВ, составив 64,3±8,7 мес. (95 %-ный ДИ; 47,3–81,2 мес.) с медианой 47±22,1 мес. и 71,7±5,5 мес. (95 %-ный ДИ; 60,9–82,5 мес.) с медианой 39±2,9 мес. соответственно (рис. 4).

Проведенный многофакторный анализ ОВ по ряду признаков: форма заболевания, менструальный статус, стадия, рецепторный статус, схема химиотерапии, эффект от лечения, гистологическое строение опухоли, появление отдаленных метастазов – показал наличие статистически достоверных преимуществ в ОВ у больных с инфильтративным протоковым раком по сравнению с таковыми, страдающими инфильтративным дольковым раком и редкими формами рака, и ПЭ, ЧЭ, стабилизации по сравнению с прогрессирующим опухолевым процессом ($p < 0,002$).

Обсуждение

В настоящее время в классификациях TNM и FIGO ОИФ РМЖ относится к МР РМЖ, хотя и обладает более агрессивным течением и соответственно худшим прогнозом.

По данным М. Cristofanilli et al. [10], 3-летняя выживаемость ОИФ РМЖ не превышает 30–40 %, тогда как при МР РМЖ она достигает 85 %.

В исследовании J. Low et al. [30] 10-летняя ОВ составила 44,8 % для МР РМЖ и 26,7 % для ОИФ РМЖ ($p = 0,031$). В нашем исследовании 3-, 5- и 10-летняя ОВ больных ОИФ РМЖ составила 52,8; 31,0 и 8,3 % соответственно.

Разделение ОИФ РМЖ на первичную и вторичную формы основывается в основном на различиях в их клинических проявлениях и возможных молекулярно-биологических особенностях.

Многие авторы отмечают сходные результаты лечения этих форм РМЖ [2; 3; 19; 28], тогда как другие считают течение и прогноз вторичной ОИФ РМЖ более благоприятным, увязывая его с МР РМЖ с последующим отеком кожи [3; 7].

Недавнее исследование G. Gruber et al. [15] выявило улучшение БРВ и ОВ при сравнении больных с наличием интрадермальных опухолевых эмболов и отсутствием классических признаков воспаления (вторичной ОИФ РМЖ) и больных с наличием эмболов и признаков воспаления (первичной ОИФ РМЖ), указывая на возможные биологически различные характеристики у данных форм заболевания.

Классический признак «poor prognosis» / плохого прогноза РМЖ – негативный рецепторный статус – имеет по одним данным важное прогностическое значение при ОИФ РМЖ [24; 31], а по другим – нет [28; 33].

При ОИФ РМЖ чаще, чем при других формах РМЖ отмечается РЭ негативные опухоли [24; 33].

До 60 % больных ОИФ РМЖ имеют рецептор-негативный статус [4; 33]. Отсутствие РЭ и РП связано с низкой БРВ и ОВ у пациенток с РМЖ, включая больных ОИФ РМЖ [23].

В исследовании R. Nahnel et al. [16] выявлен преимущественно негативный рецепторный статус ОИФ РМЖ, причем сами по себе уровни РЭ и РП не показали прогностического значения.

В нашем исследовании и при первичной, и при вторичной форме РМЖ преобладали рецептор-негативные по обоим видам рецепторов опухоли, составившие 65 и 56 %, что свидетельствует о прогностически сходных по рецепторному статусу свойствах первичной и вторичной ОИФ РМЖ.

Ответ на химиотерапию может быть важным прогностическим фактором при ОИФ РМЖ как при МР РМЖ и операбельных опухолях, леченных на первом этапе неoadъювантной химиотерапией.

Рост частоты морфологического ответа на лечение, особенно полного, связан с улучшением прогноза [21; 26].

При ОИФ РМЖ частота клинического ответа коррелировала с выживаемостью [26; 29; 36]. Ряд работ, изучавших морфологический ответ на химиотерапию, указывает на важное прогностическое значение данного признака при ОИФ РМЖ [5; 9; 12; 18; 32].

В проведенном исследовании подтверждается важная роль ответа на проведенное лечение.

Мы установили, что для пациенток с ПЭ 3-летняя БРВ составила 59,1 %; 53,5 % – при ЧЭ; 30,5 % – для пациенток со стабилизацией и 8,6 % – для больных с прогрессированием ($p < 0,0001$).

Аналогичная тенденция сохраняется и для 5- и 10-летней БРВ. Результаты 3-летней ОВ также подтверждают данную закономерность: у больных с ПЭ она составила 69,6 %, при ЧЭ – 70,2 %, при стабилизации – 52,3 %, а при прогрессировании – 38,0 % ($p < 0,001$). Эта же тенденция сохраняется и для 5- и 10-летней ОВ.

Проведенный анализ БРВ не выявил достоверных различий между первичной и вторичной ОИФ РМЖ. Так, средняя БРВ у пациенток с первичной ОИФ РМЖ составила 57,0±9,8 мес. с медианой 22±4,4 мес. и 62,6±6,0 мес. с медианой 24±2,4 мес.

При анализе ОВ пациенток с первичной и вторичной ОИФ РМЖ нами также установлено, что форма заболевания не оказывает достоверного влияния на ОВ данной категории женщин, составив 64,3±8,7 мес. с медианой 47±22,1 мес. и 71,7±5,5 мес. с медианой 39±2,9 мес. соответственно.

Выводы

Подводя итог проведенному исследованию, следует отметить, что нами не выявлено достоверных различий в клинико-морфологических и биологических особенностях (возраст, менструальный статус, степень распространенности опухолевого процесса, гистологическое строение опухоли, рецепторный статус опухоли) первичной и вторичной ОИФ РМЖ.

Лечение обеих форм данного заболевания также не имело существенных различий и, чаще всего, было комплексным.

Не получено достоверных различий и в результатах безрецидивной и общей выживаемости больных первичной и вторичной ОИФ РМЖ.

При проведении многофакторного анализа мы установили эффект от проведенного лечения как один из наиболее значимых прогностических факторов ОИФ РМЖ.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о схожести первичной и вторичной ОИФ РМЖ по приведенным выше факторам.

Однако следует отметить, что и наше, и большинство проведенных исследований, носят ретроспективный характер и зачастую малочисленны ввиду низкой частоты встречаемости данной патологии, что накладывает определенные ограничения на полученные результаты и требует проведения дальнейших рандомизированных кооперированных многоцентровых исследований с учетом новых генно-молекулярных возможностей, что позволит внести дополнительную ясность в решение проблемы необходимости разделения ОИФ РМЖ на первичную и вторичную формы.

Литература

1. Бокерия Л.А., Асланиди И.П., Беришвили А.И. и др. Позитронная эмиссионная томография при раке молочной железы // *Анналы хирургии*. – 2005. – 2. – С. 38–43.
2. Портной С.М. Возможности лечения отечно-инфильтративной формы рака молочной железы // VIII Российский онкологический конгресс. – 2004. – С. 31–5.
3. Amparo R.S., Angel C.D., Ana L.H. et al. Inflammatory breast carcinoma: pathological or clinical entity? // *Breast Cancer Res Treat.* – 2000. – Vol. 64. – P. 269–73.
4. Anderson W.F., Chu K.C., Chang S. Inflammatory breast carcinoma and noninflammatory locally advanced breast carcinoma: distinct clinicopathologic entities? // *J Clin Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 2254–9.
5. Boer R., Allum W., Ebbs S. et al. Multimodality therapy in inflammatory breast cancer: is there a place for surgery // *Annals of Oncology*. – 2000. – Vol. 11. – P. 1147–53.
6. Bonnefoi H., Diebold-Berger S., Therasse P. et al. Locally advanced/inflammatory breast cancers treated with intensive epirubicin-based neoadjuvant chemotherapy: are there molecular markers in the primary tumour that predict for 5-year clinical outcome? // *Ann. Oncol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 406–13.
7. Buzdar A.U., Singletary S.E., Booser D.J. et al. Combined modality treatment of stage III and inflammatory breast cancer: M.D. Anderson Cancer Center experience // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* – 1995. – Vol. 4. – P. 715–733.
8. Chang S., Parker S.L., Pham T., Buzdar A.U., Hursting S.D. Inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program of the National Cancer Institute, 1975–1992 // *Cancer*. – 1998. – Vol. 82. – P. 2366–72.
9. Chevallier B., Roche H., Olivier J.P. et al. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate // *Am J Clin Oncol.* – 1993. – Vol. 16. – P. 223–8.
10. Cristofanilli M., Buzdar U., Hortobágyi G. N. Update on the Management of Inflammatory Breast Cancer // *The Oncologist*. – 2003. – Vol. 8(2). – P. 141–8.
11. Curcio L., Rupp E., Williams W. et al. Beyond palliative mastectomy in inflammatory breast cancer – a reassessment of margin status // *Annals of Surgical Oncology*. – 1998. – Vol. 6(3). – P. 249–54.
12. Fleming R.Y., Asmar L., Buzdar A.U. et al. Effectiveness of mastectomy by response to induction chemotherapy for control in inflammatory breast carcinoma // *Ann. Surg. Oncol.* – 1997. – Vol. 4. – P. 452–61.
13. Giordano S.H., Hortobagyi G.N. Inflammatory breast cancer. Clinical progress and the main problems that must be addressed // *Breast Cancer Research*. – 2003. – Vol. 5. – P. 284–8.
14. Gonzalez-Angulo A.M., Hennessy B.T., Broglio K. et al. Trends for Inflammatory Breast Cancer: Is Survival Improving? // *The Oncologist*. – 2007. – Vol. 12(8). – P. 904–12.
15. Gruber G., Ciriolo M., Altermatt H.J. et al. Prognosis of dermal lymphatic invasion with or without clinical signs of inflammatory breast cancer // *Int. J. Cancer*. – 2004. – Vol. 109. – P. 144–8.
16. Hahnel R., Twaddle E. Estrogen receptors in human breast cancer.1. Methodology and characterization of receptors // *Steroids*. – 1971. – Vol. 18. – P. 653–80.
17. Hance K.W., Anderson W.F., Devesa S.S. et al. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program at the National Cancer Institute // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2005. – Vol. 97. – P. 966–75.
18. Harris E.E., Schultz D., Bertsch H. et al. Ten-year outcome after combined modality therapy for inflammatory breast cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2003. – Vol. 55. – P. 1200–8.
19. Henderson I.C., Patek A.J. The relationship between prognostic and predictive factors in the management of breast cancer // *Breast Cancer Res Treat.* – 1998. – Vol. 52. – P. 261–88.
20. Henderson M.A., McBride C.M. Secondary inflammatory breast cancer: treatment options // *South Med J.* – 1988. – Vol. 81. – P. 1512–7.
21. Honkoop A.H., van Diest P.J., de Jong J.S. et al. Prognostic role of clinical, pathological and biological characteristics in patients with locally advanced breast cancer // *Br. J. Cancer*. – 1998. – Vol. 77. – P. 621–6.
22. Jaiyesimi I.A., Buzdar A.U., Hortobagyi G. Inflammatory breast cancer: a review // *J Clin Oncol.* – 1992. – Vol. 10. – P. 1014–24.
23. Kaufman M. Review of known prognostic variables // *Results Probl Cell Differ.* – 2000. – Vol. 140. – P. 77–87.
24. Kleer C., van Golen K., Merajver S. Molecular biology of breast cancer metastasis: Inflammatory breast cancer: clinical syndrome and molecular determinants // *Breast Cancer Res.* – 2000. – Vol. 2(6). – P. 423–9.

25. Kleer C., van Golen K.L., Braun T., Merajver S.D. Persistent E-cadherin expression in inflammatory breast cancer // *Mod. Pathol.* – 2001. – Vol. 14. – P. 458–64.
26. Kuerer H.M., Newman L.A., Smith T.L. et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 460–9.
27. Lee B.J., Tannenbaum N.E. Inflammatory carcinoma of the breast: a report of twenty-eight cases from the breast clinic of Memorial Hospital // *Surg Gynecol Obstet.* – 1924. – Vol. 39. – P. 580–95.
28. Lerebours F., Bertheau P., Bieche I. et al. Two prognostic groups of inflammatory breast cancer have distinct genotypes // *Clin Cancer Res.* – 2003. – Vol. 9. – P. 4184–9.
29. Liauw S.L., Benda R.K., Morris C.G. et al. Inflammatory breast carcinoma: Outcomes with trimodality therapy for nonmetastatic disease // *Cancer.* – 2004. – Vol. 100(5). – P. 920–8.
30. Low J.A., Berman A.W., Steinberg S.M. et al. Long-term follow-up for inflammatory (IBC) and non-inflammatory (NIBC) stage III breast cancer patients treated with combination chemotherapy // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 21. – 63a.
31. Palangie T., Mosseri V., Mihura J. et al. Prognostic factors in inflammatory breast cancer and therapeutic implications // *Eur. J. Cancer.* – 1994. – Vol. 7. – P. 921–7.
32. Panades M., Olivotto I.A., Speers C.H. et al. Evolving treatment strategies for inflammatory breast cancer: a population-based survival analysis // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 1941–50.
33. Paradiso A., Tommasi S., Brandi M. et al. Cell kinetics and hormonal receptor status in inflammatory breast carcinoma. Comparison with locally advanced disease // *Cancer.* – 1989. – Vol. 64. – P. 1922–7.
34. Piera J.M., Alonso M.C., Ojeda M.B., Biete A. Locally advanced breast cancer with inflammatory component: a clinical entity with a poor prognosis // *Radiother. Oncol.* – 1986. – Vol. 7. – P. 199–204.
35. Turpin E., Bieche I., Bertheau P. et al. Increased incidence of ERBB2 overexpression and TP53 mutation in inflammatory breast cancer // *Oncogene.* – 2002. – Vol. 21. – P. 7593–7.
36. Ueno N.T., Buzdar A.U., Singletary S.E. et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M.D. Anderson Cancer Center // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 40. – P. 321–9.

Е.В. Лукашева¹, О.С. Жукова², А.Ю. Аринбасарова³, А.Г. Меденцев³, К.В. Макрушин³, Е.М. Трещалина², А.Ю. Барышников², Т.Т. Березов¹

ПОЛУЧЕНИЕ КОНЬЮГАТОВ L-ЛИЗИН- -ОКСИДАЗЫ С АНТИТЕЛАМИ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ

¹ГОУ ВПО РУДН, Москва

²РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

³ИБФМ им. Г.К.Скрябина РАН, Пушкино-на-Оке

Цель исследования. Разработка путей иммобилизации и направленного транспорта L-лизин- -оксидазы (ЛО).

Материалы и методы. Ферментативную активность ЛО определяли по скорости накопления H₂O₂ в реакции окислительного дезаминирования L-лизина с помощью пероксидазы и ее хромогенного субстрата о-дианизидина. Методами химической модификации молекулы ЛО периодатом натрия (NaIO₄), пероксидазой (ПХ) или глутаровым альдегидом (ГА), получали функционально активные группы для связывания с антителами (АТ). Далее осуществляли реакцию с АТ или с моноклональными антителами (МКА) ICO-80 к рецептору CD5 на клетках линии Yurkat. Об эффективности конъюгации судили по ферментативной активности (ФА) и цитотоксичности.

Цитотоксичность определяли при концентрации агента 5 · 10⁻⁵ Е/мл с помощью МТТ-теста на клеточных линиях CaOv или Yurkat через 48 ч по проценту ингибирования = число погибших клеток/число метаболически активных клеток.

Результаты. Конъюгаты ЛО-ПХ показали ФА=0,36–1,2 % от исходной, цитотоксичность на CaOv составила 24 % против 36,7 % для ЛО. Предобработка фермента NaIO₄ с удалением агента и реакцией с АТ привела к увеличению ФА до 5 % при снижении цитотоксичности до 9,9 %.

Получение «мостиковой» молекулы, несущей на поверхности центры для ковалентного связывания с аминокислотами как ЛО, так и АТ, привело к увеличению ФА до 80 %. Роль такого «мостика» выполняла окисленная по углеводному компоненту NaIO₄ пероксидаза (ПХ) с альдегидными группами на поверхности.

Однако цитотоксичность конъюгатов ЛО-ПХ-АТ все же не достигла ЛО и составила 19 %.

Использование ГА для получения конъюгата с МКА ICO-80 привело к ФА=65 % без изменения специфичности связывания с рецепторами на Yurkat при цитотоксичности конъюгата на уровне ЛО.

Вывод. Использование ГА для создания «мостика» между молекулой ЛО и АТ позволяет получить конъюгат с высокой ФА без выигрыша по цитотоксичности.

Разработанный метод конъюгации может быть использован для создания нового поколения лекарственных средств направленного транспорта в организме.