

Инсулиноподобные факторы роста у больных с опухолями яичника (результаты собственного исследования)

Р.И.Князев¹, В.В.Кузнецов², И.И.Бокин¹, В.В.Баринов², Н.Е.Кушлинский², И.В.Поддубная^{1,2}

¹ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;

²ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

В экспериментальных моделях показано, что семейство инсулиноподобных факторов роста (ИФР), основным представителем которого является ИФР 1-го типа, проявляет митогенную, антиапоптотическую и ангиогенную активность. Известно, что ИФР-сигнальный путь участвует в активации каскада митогенактивируемых протеинкиназ, приводящих к блокированию апоптоза. Клинические работы подтверждают необходимость участия ИФР-сигнального пути в развитии и прогрессировании рака яичника (РЯ).

Материалы и методы. В исследование включены 44 больных РЯ, 7 пациенток с пограничными и 14 – доброкачественными опухолями яичника. Иммуноферментным анализом определено содержание ИФР 1 и 2-го типа в опухолевой ткани и сыворотке крови у больных с новообразованиями яичника.

Результаты. В ткани РЯ содержание ИФР-1 достоверно ниже, чем в ткани доброкачественных опухолей. Сывороточные уровни ИФР-1 и ИФР-2 отрицательно коррелируют с распространенностью РЯ. Обнаружена прямая корреляционная зависимость между уровнями ИФР-1 и ИФР-2 в ткани РЯ, а также слабая достоверная прямая зависимость между сывороточными уровнями ИФР-1 и ИФР-2. Медиана срока наблюдения составила 14 мес, а медиана срока жизни без рецидива – 13,5 мес. Установлено снижение 2-летней безрецидивной выживаемости на 40% при низких уровнях ИФР-1 сыворотки крови и на 30% – при низких значениях ИФР-2. У больных с размером остаточной опухоли менее 1 см при высоких сывороточных уровнях ИФР-1 (более 87 нг/мл) 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 66,2%, а при низких уровнях ИФР-1 – 25% ($p=0,016$).

Выводы. Уровни ИФР-1 и ИФР-2 в опухолевой ткани и сыворотке крови у больных РЯ уменьшались при распространенности опухолевого процесса. Повышенные уровни ИФР-1 могут рассматриваться в качестве фактора благоприятного прогноза у больных РЯ, которым была выполнена циторедуктивная операция с остаточной опухолью менее 1 см.

Ключевые слова: рак яичника, канцерогенез, метастазирование, апоптоз, инсулиноподобные факторы роста, диагностика, прогноз, выживаемость, циторедуктивная операция, опухолевые маркеры.

✉sluuba@mail.ru

Для цитирования: Князев Р.И., Кузнецов В.В., Бокин И.И. и др. Инсулиноподобные факторы роста у больных с опухолями яичника (результаты собственного исследования). Современная Онкология. 2016; 18 (1): 67–74.

Insulin-like growth factors in patients with ovarian tumors (results of own research)

R.I.Knyazev¹, V.V.Kuznetsov², I.I.Bokin¹, V.V.Barinov², N.E.Kushlinskiy², I.V.Poddubnaya^{1,2}

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1;

²N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

In experimental models it was shown that the family of insulin-like growth factors (IGF), the main representative of which is IGF-1 exerts mitogenic, antiapoptotic and angiogenic activity. It is known that IGF-signaling pathway is involved in the activation cascade of the mitogen-activated protein kinases, resulting in the blocking of apoptosis. Clinical studies confirm the need for the involvement of IGF signaling pathway in the development and progression of ovarian cancer (OC).

Subjects and methods. The study included 44 patients with ovarian cancer, 7 patients with borderline and 14 benign ovarian tumors. The ELISA analysis determined the content of insulin-like growth factors type 1 and 2 in tumor tissue and serum of patients with neoplasms of the ovary.

Results. In the tissue of ovarian cancer content of IGF-1 were significantly lower than in the tissue of benign tumors. Serum levels of IGF-1 and IGF-2 correlated negatively with the prevalence of OC. Found direct correlation between levels of IGF-1 and IGF-2 in ovarian cancer tissue, and poor direct correlation between serum levels of IGF-1 and IGF-2. The median follow-up period was 14 months and the median time without recurrence was 13.5 months. It is established that two-year disease-free survival is reduced by 40% when low serum levels of IGF-1, and 30% at low levels of IGF-2. In patients with residual tumor size less than 1 cm with high serum levels of IGF-1 (87 ng/ml) two-year disease-free survival was 66.2%, and at low levels of IGF-1 – 25% ($p=0.016$).

Conclusions. The levels of IGF-1 and IGF-2 in tumor tissue and serum in patients with ovarian cancer were decreased in the tumor process. Elevated levels of IGF-1 can be considered as a factor of favorable prognosis in patients with ovarian cancer who underwent cytoreductive surgery with residual tumor of less than 1 cm.

Key words: ovarian cancer, carcinogenesis, metastasis, apoptosis, insulin-like growth factors, diagnosis, prognosis, survival, cytoreductive surgery, tumor markers.

✉sluuba@mail.ru

For citation: Knyazev R.I., Kuznetsov V.V., Bokin I.I. et al. Insulin-like growth factors in patients with ovarian tumors (results of own research). Journal of Modern Oncology. 2016; 18 (1): 67–74.

Семейству инсулиноподобных факторов роста (ИФР) отводится особое место в канцерогенезе, прогрессировании опухолевого процесса, метастазировании и лекарственной резистентности [1]. Экспериментальные, клинические и эпидемиологические работы указывают на важную роль ИФР-сигнального пути в цепочке биохимических и молекулярных событий, трансформирующих фенотипически здоровую клетку в опухолевую.

ИФР-сигнальный путь опосредует процессы клеточного роста, дифференцировки, апоптоза и трансформации. Исследования *in vitro* показали, что ИФР обладают сильным митогенным и антиапоптотическим действием на опухолевые клетки. Циркулирующие ИФР-1 и ИФР-2 связываются с рецептором ИФР 1-го типа (ИФР-Р1). Вследствие этого опосредованно через Ras- и АКТ-сигнальные пути активируются циклин D1 и его связывающая циклинзависимая киназа 4 [2], что приводит к фосфорилированию белка ретинобластомы, высвобождению E2F-транскрипционного фактора, экспрессии циклина E. Кроме того, активация ИФР-Р1 регулирует супрессоры клеточного цикла, такие как p27^{kip1}, p57^{kip2} и p16^{INK4} [3, 4].

ИФР и связанные с ними сигнальные пути вовлечены в развитие злокачественных опухолей различных локализаций, таких как рак толстой кишки [5], предстательной железы [6], молочной железы [7] и тела матки [8, 9]. Несколькими авторами показано повышение уровней ИФР при раке яичника (РЯ) [1, 10–15], что подтверждается экспериментальными работами: на примере клеточных линий продемонстрировано усиление клеточной пролиферации под действием ИФР-1, а также механизмов инвазии и опухолевого ангиогенеза [16, 17].

С другой стороны, имеются работы, посвященные изучению сывороточных уровней компонентов системы ИФР, в которых не была установлена взаимосвязь между уровнем ИФР и риском развития рака [18–20]. Так, FTas и соавт. не выявили достоверных различий сывороточных

уровней ИФР-1 среди больных РЯ и группой контроля. Однако в их исследовании повышенные уровни ИФР-1 были ассоциированы с более благоприятной общей и безрецидивной выживаемостью (БРВ) больных РЯ [21]. Такие же данные продемонстрировали Y.Nuang и соавт.: при повышении сывороточных уровней ИФР-1, ИФР-2 и основного связывающего белка ИФР 3-го типа – ИФРСБ-3 наблюдаются лучшие показатели общей выживаемости и БРВ больных РЯ, а высокие уровни ИФРСБ-2 ассоциированы с повышенным риском смерти [22].

Неоднозначность и противоречивость результатов разных исследований легли в основу выполнения работы, целью которой стало изучение диагностической и прогностической значимости уровня ИФР-1 и ИФР-2 в сыворотке крови и опухолевой ткани у больных с новообразованиями яичника.

Характеристика больных и методы исследования

С июля 2013 по октябрь 2014 г. в исследование были включены 65 больных с опухолями яичника: РЯ – 44 (67,7%) пациентки, доброкачественные опухоли яичника (ДОЯ) – 21 (21,5%), пограничные (ПОЯ) – 7 (10,8%). Группу контроля составили 84 практически здоровые женщины.

Медиана возраста пациенток с ДОЯ составила 48,5 года, ПОЯ – 45,5 года, а медиана возраста больных РЯ – 47,5 года.

В группе больных с ДОЯ преобладали пациентки в возрасте 50–59 лет – 5 (35,7%), тогда как большинство больных РЯ были старше: возрастная группа 60–69 лет – 14 (31,8%); рис. 1.

Среди доброкачественных опухолей преобладали эндометриодные цистаденомы и фолликулярные кисты яичника – по 4 (28,6%) из 14, среди пограничных и злокачественных новообразований преобладал серозный вариант, у 5 (71,4%) и 30 (70,7%) соответственно.

По исходному уровню Ca-125 сыворотки крови больных РЯ достоверно отличались от пациенток других групп ($p=0,048$; рис. 2). Нормальный уровень Ca-125 выявлен у 2 больных РЯ, в группах ДОЯ и ПОЯ – в 7 (50%) и 4 (57%) наблюдениях соответственно.

После операции высокодифференцированная аденокарцинома зарегистрирована у 10 (22,7%) больных РЯ, умеренно дифференцированная – у 9 (20,5%) низкодифференцированная – у 15 (34,1%); рис. 3. Степень дифференцировки опухоли не определена у 10 (22,7%) больных.

При стадировании больных по системе TNM выявлено, что в группе больных с ПОЯ преобладала I стадия – 4 (57,2%) больные. Напротив, в группе больных РЯ преобладала III стадия – 30 (72,0%); рис. 4.

Рис. 1. Возраст больных с опухолями яичника.

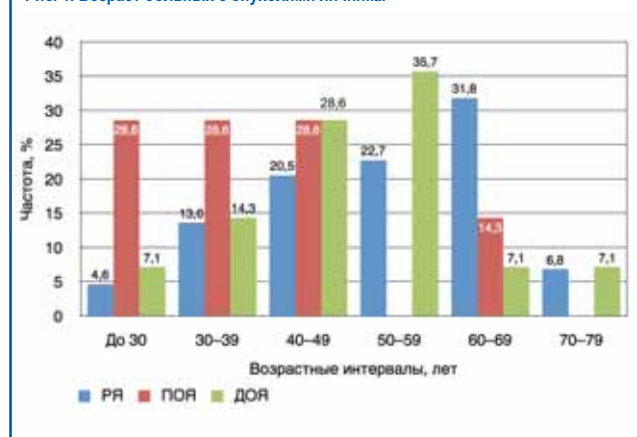


Рис. 2. Распределение больных с опухолями яичника в зависимости от исходного уровня Ca-125 в сыворотке крови.

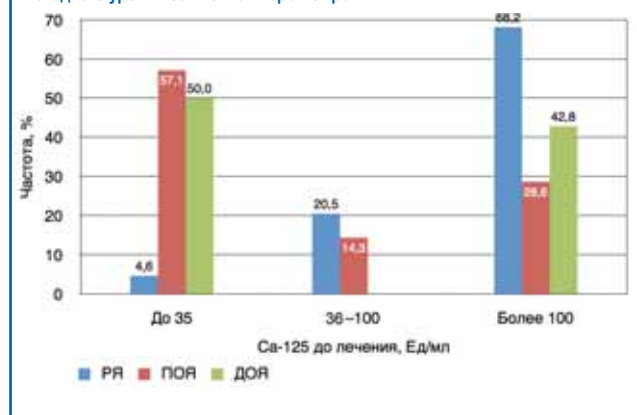


Рис. 3. Степень дифференцировки РЯ.



Рис. 4. Распределение больных РЯ с учетом стадии заболевания.

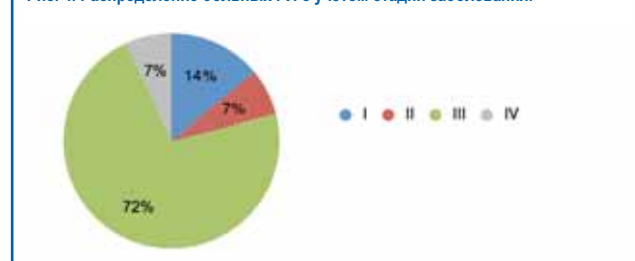


Рис. 5. Содержание ИФР-1 (а) и ИФР-2 (б) в сыворотке крови у больных с опухолями яичника.

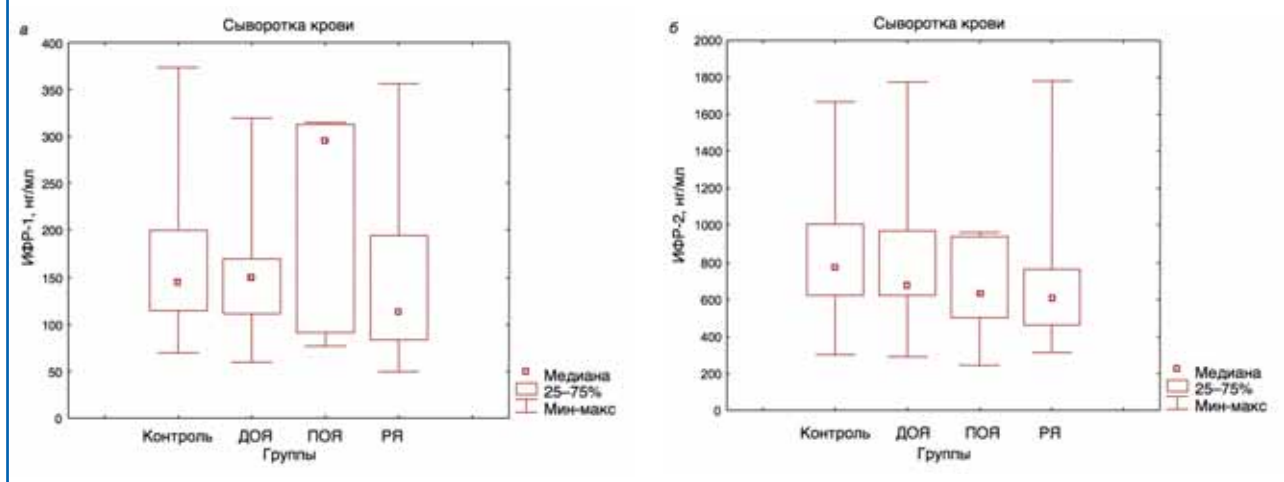


Рис. 6. Содержание ИФР-1 в сыворотке крови больных РЯ в зависимости от стадии.

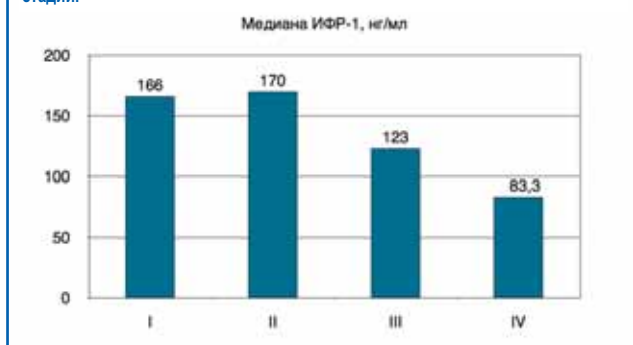


Рис. 7. Содержание ИФР-2 в сыворотке крови больных РЯ в зависимости от стадии.

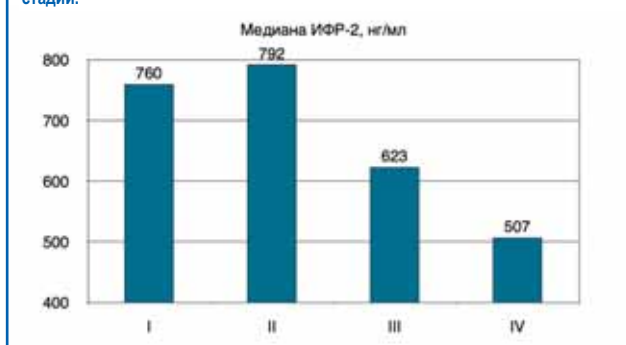


Таблица 1. Определение ИРФ при новообразованиях яичника

Исследуемый показатель	Объект исследования, число больных	
	Сыворотка крови	Ткань опухоли
ИФР-1	53	42
ИФР-2	51	38

Таблица 2. Содержание ИФР-1 в сыворотке крови больных с опухолями яичника

Группа	n	ИФР-1 до лечения, нг/мл				p
		M±σ	Пределы	Медиана	Квартили	
Контроль ⁰	35	166±68,3	69,6–373	144	114–200	p ₀₋₁ =0,4 p ₀₋₃ =0,053 p ₁₋₃ =0,4
ДОЯ ¹	14	149±60,5	59,4–319	150	111–171	
ПОЯ ²	5	218±123	77,2–315	294	90,5–314	
РЯ ³	34	140±75,2	49,7–356	114	82,8–195	

Всем больным на I этапе лечения проведено оперативное вмешательство разного объема. Только хирургическое лечение выполнено 14 больным с ДОЯ, 6 (85,7%) – ПОЯ и 3 (6,8%) – РЯ. Комбинированное лечение (операция и послеоперационная химиотерапия) проведено 1 больной с ПОЯ и 40 (90,9%) – РЯ. Только лекарственное лечение проведено 1 больной РЯ.

Размер остаточной опухоли после операции был менее 2 см у 1 больной с ПОЯ, у 6 (85,7%) пациенток операция выполнена без остаточной опухоли. Полная циторедуктивная операция произведена у 22 (50%) пациенток с РЯ, у 15 (34,1%) размер остаточной опухоли составил менее 1 см, у 2 – менее 2 см и у 5 (11,4%) – более 5 см.

Содержание ИФР-1 и ИФР-2 было определено в опухолевой ткани и сыворотке крови с помощью стандартных наборов для прямого иммуноферментного анализа в соответствии с инструкциями производителей (табл. 1).

Измерения проводили на автоматическом анализаторе для микропланшет ВЕР 2000 при 450 нм с коррекцией

при 540 нм, используя 2- и 4-параметрические методы построения кривых для обработки данных. Концентрацию исследованных показателей в тканях выражали в расчете на 1 мг общего белка, определенного по методу Лоури.

Результаты исследования

При выполнении исследования определено содержание ИФР-1 и ИФР-2 в сыворотке крови больных с опухолями яичника и в группе контроля. Установлена слабая тенденция к меньшим значениям ИФР-1 и ИФР-2 в сыворотке крови больных карциномой яичника по сравнению с группой контроля. Значимых различий содержания ИФР-1 и ИФР-2 между группами больных с новообразованиями яичника не выявлено (табл. 2, 3; рис. 5). Полученные нами предварительные данные не подтверждают высказываемого в литературе предположения, согласно которому исходные показатели ИФР-1 сыворотки крови выше у больных РЯ [4]. Однако результаты нашего исследования дают основание высказаться в пользу предположе-

Рис. 8. Содержание ИФР-1 в сыворотке крови больных РЯ в зависимости от уровней маркеров Ca-125 и HE-4.

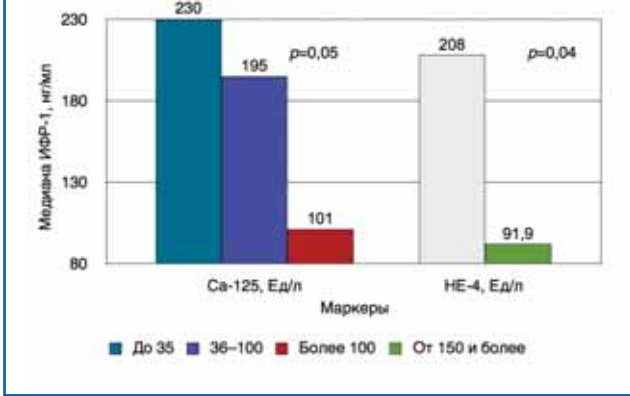


Рис. 9. Содержание ИФР-2 в сыворотке крови больных РЯ с учетом уровней опухолевых маркеров Ca-125 и HE-4.

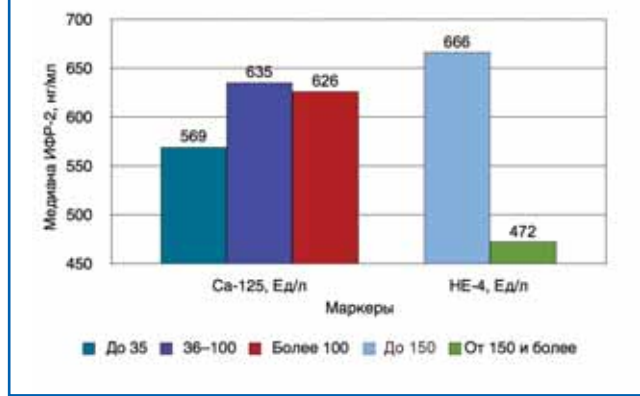


Рис. 10. Содержание ИФР-1 (а) и ИФР-2 (б) в ткани опухоли больных с новообразованиями яичника.

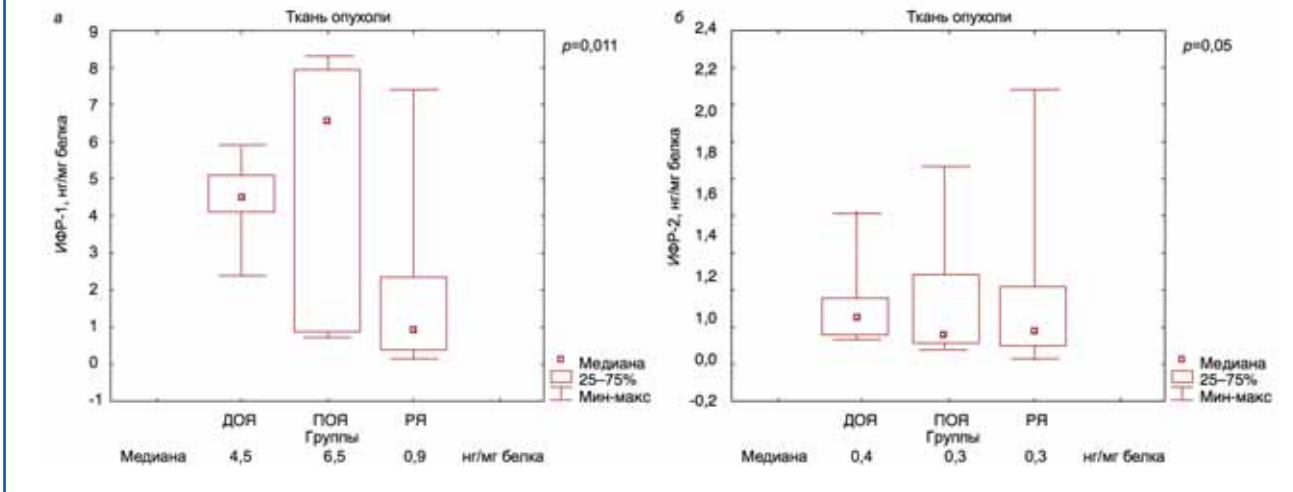


Таблица 3. Содержание ИФР-2 в сыворотке крови больных с опухолями яичника

Группа	n	ИФР-2 до лечения, нг/мл				p
		M±o	Пределы	Медиана	Квартили	
Контроль ⁰	54	844±283	303–1666	772	620–1008	p ₀₋₁ >0,05 p ₀₋₃ =0,046 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
ДОЯ ¹	13	798±357	292–1675	682	620–973	
ПОЯ ²	6	653±285	244–960	638	498–940	
РЯ ³	32	631±275	315–1780	610	460–770	

ния о том, что взаимосвязи между сывороточным уровнем ИФР и риском развития РЯ нет. Такое заключение приводится рядом зарубежных авторов [5, 21].

Анализ взаимосвязи содержания маркеров в сыворотке крови больных со злокачественными новообразованиями яичника с основными показателями распространенности опухоли выявил тенденцию к снижению сывороточных уровней ИФР-1 и ИФР-2 при увеличении стадии заболевания (рис. 6, 7). Однако авторы ранее проведенных исследований заявляют, что уровень ИФР-1 положительно коррелирует с распространенностью опухолевого процесса [4].

Противоречивые данные нами получены при анализе содержания ИФР-1 в сыворотке крови в зависимости от объема асцита: у больных с объемом асцита более 500 мл и без него медиана ИФР-1 превышала таковую в группе больных с объемом асцита менее 500 мл. Достоверно большие значения ИФР-2 были выявлены при меньших объемах асцита. Уровень ИФР-1 также был выше у больных с метастазами в лимфатических узлах, чем у пациентов без таковых. Выявлены низкие значения ИФР-1 в сыворотке крови 2 больных РЯ с прорастанием опухоли петель тонкой кишки (99,1 и 101 нг/мл соответственно). Полученные результаты свидетельствуют о необходимости

Рис. 11. Корреляционная зависимость между содержанием ИФР-1 и ИФР-2 в сыворотке крови больных РЯ.

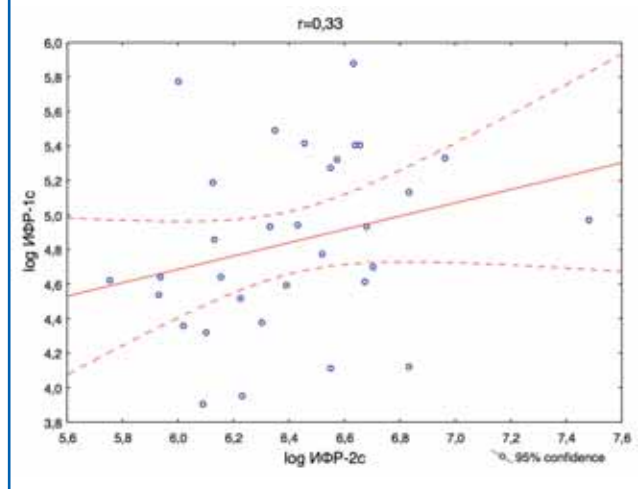


Рис. 12. Корреляционная зависимость между содержанием ИФР-1 и ИФР-2 в ткани опухоли больных РЯ.

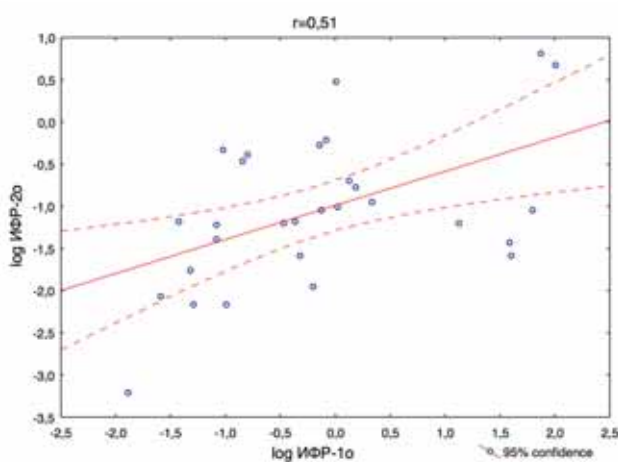


Рис. 13. БРВ больных РЯ.

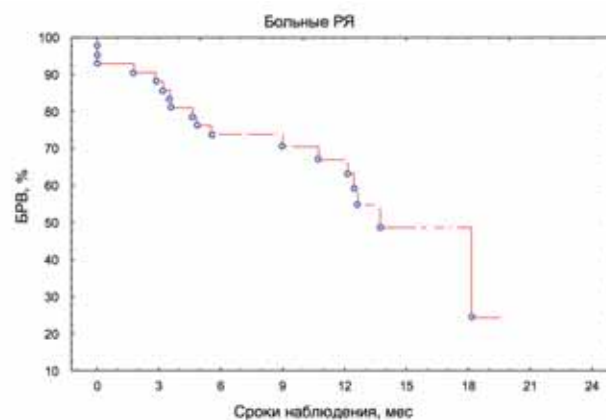


Таблица 4. Содержание ИФР-1 в сыворотке крови и ткани опухоли больных РЯ и степень дифференцировки опухоли

Степень дифференцировки опухоли	Сыворотка крови			Ткань опухоли	
	n	ИФР-1, нг/мл	p	ИФР-1, нг/мг белка	p
		Медиана; квартили		Медиана; квартили	
Высокая	7	170; 103–223	0,27	0,3; 0,27–0,7	0,2
Умеренная	6	100; 82,8–179		0,9; 0,7–1,7	
Низкая	12	102; 79,7–139		0,9; 0,4–1,1	

Таблица 5. Содержание ИФР-2 в сыворотке крови и ткани опухоли больных РЯ в зависимости от степени дифференцировки опухоли

Степень дифференцировки опухоли	Сыворотка крови			Ткань опухоли	
	n	ИФР-2, нг/мл	p	ИФР-2, нг/мг белка	p
		Медиана; квартили		Медиана; квартили	
Высокая	7	759; 678–926	0,16	0,2; 0,1–0,3	0,06
Умеренная	5	458; 442–597		0,3; 0,3–0,5	
Низкая	11	623; 506–778		0,5; 0,3–0,7	

Таблица 6. Отдаленные результаты лечения больных РЯ в зависимости от уровня сывороточных маркеров

Маркер	Уровни	n	Медиана, мес	БРВ, %			p
				Сроки наблюдения, мес			
				6	12	24	
ИФР-1, нг/мл	<87	9	9,9	66,7±15,7	44,4±16,6	16,7±14,2	0,2
	>87	23	*	73,9±9,2	73,9±9,2	57,6±12,7	
ИФР-2, нг/мл	≤610	15	12,3	73,3±11,4	64,2±13,2	36,7±14,2	0,6
	>610	15	*	73,3±11,4	66,0±12,4	66,0±12,4	

*Медиана срока жизни без рецидива не определена на 2-летнем периоде наблюдения.

дальнейшего детального изучения компонентов системы ИФР на большем числе больных РЯ.

Выявлены достоверное снижение уровней ИФР-1 ($p=0,005$) и меньшие значения ИФР-2 сыворотки крови при повышении показателей опухолевых маркеров Ca-125 и HE-4 (рис. 8, 9).

Одновременно нами выполнен анализ уровней ИФР-1 и ИФР-2, определенных в ткани опухоли яичника. Выявлены достоверно более низкие уровни ИФР-1 в ткани аденокарциномы по сравнению с доброкачественными опухолями в отличие от уровня ИФР-2: статистически значимых различий содержания показателя в опухолях яичника не выявлено (рис. 10). Кстати, в литературе высказывается мнение о том, что в ткани злокачественной опухоли яичника отмечается гиперэкспрессия ИФР-1 [1, 7].

Нами проанализированы уровни ИФР-1 и ИФР-2 в сыворотке крови и ткани опухоли больных РЯ в зависимости от степени дифференцировки опухолевых клеток: выявлена тенденция к меньшему содержанию показателей в сыворотке крови больных РЯ при умеренной и низкой степени

дифференцировки опухоли и, напротив, более высокие концентрации ИФР-2 в ткани опухоли (табл. 4, 5).

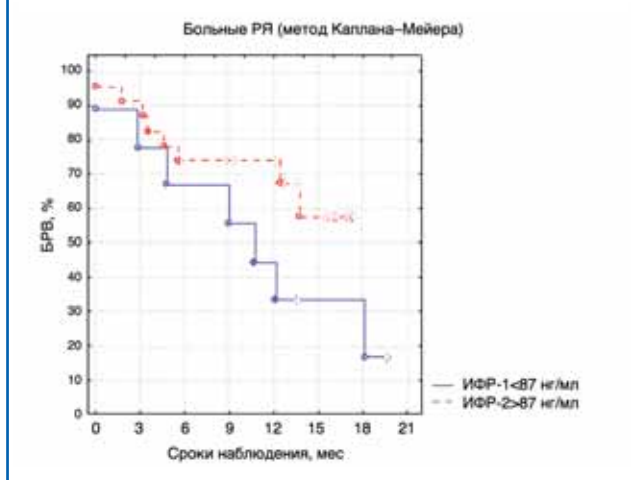
В группе больных РЯ установлена слабая достоверная прямая зависимость между уровнями сывороточных ИФР-1 и ИФР-2, т.е. у части больных меньшим значениям одного показателя соответствовали также меньшие значения другого показателя и наоборот (рис. 11).

В ткани опухоли больных РЯ установлены корреляционные связи между ИФР-1 и ИФР-2 средней степени тесноты связанности (рис. 12).

На основании полученных данных нами определена 2-летняя БРВ больных РЯ, которая составила $24,3 \pm 17,8\%$, а 1-летняя – $66,9 \pm 7,7\%$. Медиана срока жизни без рецидива составила 13,5 мес. Рецидив заболевания развился у 18 (42,9%) из 42 оцененных больных РЯ, 5 больных РЯ умерли в сроки от 4 до 11 мес после хирургического этапа лечения (рис. 13).

Оценена БРВ больных РЯ в группах с различными уровнями ИФР-1 и ИФР-2, определенных в сыворотке крови в момент диагностики заболевания (табл. 6).

Рис. 14. БРВ больных РЯ в зависимости от исходных уровней сывороточного ИФР-1.

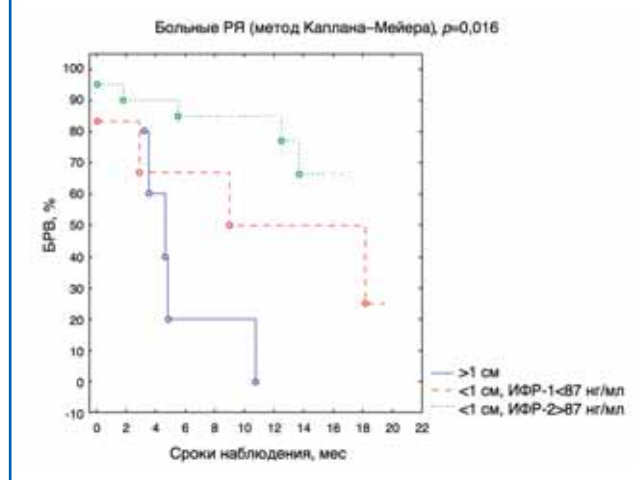


При значениях ИФР-1 < 87 нг/мл медиана срока жизни без рецидива составила всего 9,9 мес и была сопоставима с таковой в группе больных РЯ с низкой степенью дифференцировки опухоли (9,6 мес) и при IV стадии (8,1 мес). Выявлено, что 2-летняя БРВ у больных РЯ с высоким значением ИФР-1 сыворотки крови составила 57,6%, а с низким уровнем – 16,7%. Следует подчеркнуть, что снижение БРВ через 2 года после начала лечения при низких значениях маркера ниже порогового уровня составило 41% (рис. 14).

Не было найдено порогового значения для ИФР-2. При анализе отдаленных результатов показатель был разделен по медиане на 2 группы – менее и более 610 нг/мл. Различия в показателях установлены только после 1 года наблюдения: выявлено снижение БРВ на 30% при уровне ИФР-2 < 610 нг/мл.

При анализе выживаемости больных карциномой яичника в зависимости от сочетания размера остаточной опухоли и уровня сывороточного ИФР-1 показано, что у больных, которым была выполнена оптимальная циторедуктивная операция, показатель сывороточного ИФР-1 может рассматриваться как благоприятный фактор прогноза. Так, при размере остаточной опухоли менее 1 см и повышенном уровне ИФР-1 2-летняя БРВ составила 66%, а при уровне ИФР-1 ниже порогового значения – 25% (рис. 15). Результаты нашего исследования соответствуют

Рис. 15. БРВ больных РЯ с различным сочетанием размера остаточной опухоли и уровня сывороточного ИФР-1.



литературным данным о том, что повышенные уровни ИФР-1 ассоциированы с более благоприятной общей выживаемостью и БРВ больных РЯ [21, 22].

Следует отметить, что при сопоставлении уровней ИФР-1 и ИФР-2, определенных в ткани аденокарциномы, и отдаленных результатов лечения больных РЯ достоверных закономерностей не обнаружено.

Выводы

Уровни ИФР-1 и ИФР-2, определенные в опухолевой ткани и сыворотке крови у больных с доброкачественными, пограничными и злокачественными новообразованиями яичника, снижаются при увеличении распространенности опухолевого процесса. При анализе выживаемости больных РЯ установлено, что уровень сывороточного ИФР-1 продемонстрировал прогностическое значение и может применяться для уточнения прогноза развития рецидива РЯ у больных, которым была выполнена циторедуктивная операция с размером остаточной опухоли менее 1 см. Однако статистически достоверных результатов нами не получено по причине ограниченного количества наблюдений. В связи с этим необходимы более обширные исследования с целью более детального изучения не только диагностического, но и прогностического значения компонентов системы ИФР.

Литература/References

- King ER, Wong KK. Insulin-like growth factor: current concepts and new developments in cancer therapy. *Recent Patents Anti-cancer Drug Dis* 2012; 7 (1): 14.
- Bruchim I, Sarfstein R, Werner H. The IGF hormonal network in endometrial cancer: functions, regulation, and targeting approaches. *Front Endocrin* 2014; 5.
- Ma J et al. IGF-1 mediates PTEN suppression and enhances cell invasion and proliferation via activation of the IGF-1/PI3K/Akt signaling pathway in pancreatic cancer cells. *J Surg Res* 2010; 160 (1): 90–101.
- Mairet-Coello G, Tury A, DiCicco-Bloom E. Insulin-like growth factor-1 promotes G1/S cell cycle progression through bidirectional regulation of cyclins and cyclin-dependent kinase inhibitors via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway in developing rat cerebral cortex. *J Neurosci* 2009; 29 (3): 775–88.
- Rinaldi S et al. Serum levels of IGF I, IGFBP 3 and colorectal cancer risk: results from the EPIC cohort, plus a meta analysis of prospective studies. *Int J Cancer* 2010; 126 (7): 1702–15.
- Cao Y et al. Prediagnostic plasma IGFBP 1, IGF 1 and risk of prostate cancer. *Int J Cancer* 2015; 136 (10): 2418–26.
- Hormones TE, Group BCC. Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *Lancet Oncol* 2010; 11 (6): 530–42.
- Бочкарева НВ, Кондакова ИВ, Коломиец ЛА и др. Инсулиноподобные факторы роста и связывающие их белки в патогенезе рака эндометрия. *Сиб. онкол. журн.* 2008; 3: 27. / Bockareva NV, Kondakova IV, Kolomiets LA. *Insulinopodobnyye faktory rosta i svyazyvayushchie ikh belki v patogeneze raka endometriia. Sib. onkol. zhurn.* 2008; 3: 27. [in Russian]
- Flannery CA et al. SAT-0017: Differential Expression of IR- α , IR- β and IGF-IR in Endometrium Reflects Physiology during the Menstrual Cycle and Demonstrates a Distinct Expression Signature in Endometrial Adenocarcinoma. 2014.
- Дигаева МА. Предикторы эпителиальных опухолей яичников, их роль в патогенезе, диагностике, тактике выбора объема оперативного лечения и прогнозе. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. / Digaeva MA. *Prediktory epitelial'nykh opukholei iaichnikov, ikh rol' v patogeneze, diagnostike, taktike vybora ob"ema operativnogo lecheniia i prognoze. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M.* 2011. [in Russian]
- An Y et al. Local expression of insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor-1 receptor, and estrogen receptor alpha in ovarian cancer. *Oncol Res Treat* 2009; 32 (11): 638–44.
- Brokaw J et al. IGF-1 in epithelial ovarian cancer and its role in disease progression. *Growth Factors* 2007; 25 (5): 346–54.
- Lu L et al. The relationship of insulin-like growth factor-II, insulin-like growth factor binding protein-3, and estrogen receptor-alpha expression to disease progression in epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12 (4): 1208–14.
- Sayer RA et al. High insulin-like growth factor-2 (IGF-2) gene expression is an independent predictor of poor survival for patients with

- advanced stage serous epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol* 2005; 96 (2): 355–61.
15. Spentzos D et al. IGF axis gene expression patterns are prognostic of survival in epithelial ovarian cancer. *Endocrine-related Cancer* 2007; 14 (3): 781–90.
 16. Ose J et al. Insulin-like growth factor I and risk of epithelial invasive ovarian cancer by tumour characteristics: results from the EPIC cohort. *Br J Cancer* 2015; 112 (1): 162–6.
 17. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2008; 8 (12): 915–28.
 18. Mikami K et al. Prostate cancer risk in relation to insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3: A nested case-control study in large scale cohort study in Japan. *Asian Pac J Cancer Prevention: APJCP* 2009; 10: 57–61.
 19. Sakauchi F et al. Serum Insulin-like Growth Factors I and II, Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 and Risk of Breast Cancer in the JACC Study. *Asian Pac J Cancer Prevent* 2009; 10: 51–5.
 20. Suzuki S et al. Insulin-like Growth Factor (IGF)-I, IGF-II, IGF Binding Protein-3, and Risk of Colorectal Cancer: a Nested Case-control Study in the JACC Study. *Age* 2009; 64 (8.1): 649–83.
 21. Tas F et al. Clinical significance of serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and insulinlike growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) in patients with epithelial ovarian cancer. *Tumor Biology* 2014; 35 (4): 3125–32.
 22. Huang YF et al. Circulating IGF system and treatment outcome in epithelial ovarian cancer. *Endocrine-related Cancer* 2014; 21 (2): 217–29.

Сведения об авторах

Князев Ростислав Игоревич – аспирант каф. онкологии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: sluwba@mail.ru

Кузнецов Виктор Васильевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием гинекологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина

Бокин Иван Игоревич – канд. мед. наук, ассистент каф. онкологии ГБОУ ДПО РМАПО

Баринов Владимир Васильевич – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния гинекологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Кушлинский Николай Евгеньевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. лаб. клинической биохимии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина

Поддубная Ирина Владимировна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ГБОУ ДПО РМАПО, ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина