

# Определение экспрессии TLE3 при серозном раке яичников

**АНИЩЕНКО А.Е., ШЕЛКОВИЧ С.Е., ДЕМИДЧИК Ю.Е.**

Показания к лечению рака яичников производными таксанов требуют индивидуализации, а для этого необходимо располагать надежным маркером, позволяющим достоверно определять целесообразность назначения цитостатиков. Одно из прогрессивных направлений в этом вопросе может быть связано с иммуногистохимической идентификацией в удаленных опухолях трансдукции подобного протеина TLE3, который представляет собой транскрипционный репрессор, принимающий участие в дифференцировке эпителиальных клеток и канцерогенезе. В настоящем исследовании ретроспективно проанализированы 100 пациенток и проспективно 73 пациентки с серозным раком яичников, пролеченных в МГКОД с 2007 г. по 2014 г.г. На первом этапе всем пациенткам выполнялась циторедуктивная операция, после чего назначалась адъювантная полихимиотерапия с использованием препаратов платины и таксанов или циклофосамида. Проведение иммуногистохимического исследования удаленной опухолевой ткани осуществлялось по стандартной пероксидазно-антипероксидазной методике. Выявлено статистически значимое влияние на ВСР экспрессии TLE3 (рлог-ранг = 0,023). Пятилетняя ВСР в группе с положительной экспрессией TLE3 в 1,2 раза выше, чем в группе с отрицательной экспрессией TLE3 (0,490 (95%ДИ [0,287; 0,837]) и 0,261 (95%ДИ [0,179; 0,380]) соответственно). Объективный ответ у пациенток с TLE-3 положительной опухолевой экспрессией получен в 93,8%. Не выявлено преимуществ использования таксанов по сравнению с циклофосфаном в группе с отрицательной экспрессией TLE3. Таким образом, целесообразно использовать оценку экспрессии TLE3 с целью выявления групп пациенток, чувствительных к химиотерапии таксанами.

**Ключевые слова:** рак яичников, химиотерапия, таксаны, экспрессия TLE3.

## Контактная информация:

**Анищенко Анна Евгеньевна** – УЗ «БГМУ», кафедра онкологии, ассистент,  
тел.: (+37529)181-15-68, aniutiniglazki@mail.ru

**Шелкович Светлана Евгеньевна** – ГУО «БелМАПО», кафедра онкологии, доцент, тел.: (+37529) 382-82-29,  
s.shelkovich@mail.ru

**Демидчик Юрий Евгеньевич** – ГУО «БелМАПО», ректор, тел.: (+37529) 631-64-11, yu.demidchik@gmail.com

Anishchanka Hanna, Shelkovich Sviatlana, Demidchik Yuri.

В большинстве случаев лечение пациенток с карциномами яичников заключается в выполнении циторедуктивной операции и проведении курсов комбинированной химиотерапии на основе производных платины и таксанов. При исходно нерезектабельных ситуациях или рецидивах опухоли применение цитостатиков имеет самостоятельное значение [1,2].

Использование таксанов у пациенток, страдающих раком яичников позволило в свое время значительно улучшить показатели выживаемости. Однако, несмотря на этот важный факт, было установлено, что препараты данной группы в рекомендуемых «стандартных» дозировках способны вызывать не только транзиторные побочные эффекты, но и серьезные осложнения, требующие продолжительной коррекции с прерыванием курсов основного противоопухолевого лечения [2]. Кроме того, зачастую проблема лекарственного лечения заключается в исходной химиорезистентности пациенток, с прогрессированием заболевания на фоне проводимой терапии.

Таким образом, показания к лечению производными таксанов требуют индивидуализации, а для этого необходимо располагать надежным маркером, позволяющим достоверно определять целесообразность назначения цитостатиков. Одно из прогрессивных направлений

в этом вопросе может быть связано с иммуногистохимической идентификацией в удаленных опухолях трансдукции подобного протеина TLE3, который представляет собой транскрипционный репрессор, принимающий участие в дифференцировке эпителиальных клеток и канцерогенезе [3,4].

Kulkarni S.A. et al. [5] оценили значимость уровня экспрессии TLE3 в опухолях молочной железы. Оказалось, что наличие положительной реакции к данному маркеру в раковых клетках сопряжено с низким риском возникновения рецидивов у пациенток, пролеченных с использованием таксанов. Было также показано, что повышенная экспрессия TLE3 ассоциирована с более высокой выживаемостью при применении таксанов в схемах комбинированной химиотерапии.

Высказано предположение, что TLE3 может быть маркером чувствительности не только к терапии таксанами, но и ко всем цитотоксическим препаратам, влияющим на различные фазы клеточного цикла. Данное предположение основано на том факте, что TLE3 взаимодействует непосредственно с хроматином и его протеинами, что может помочь выявить клетки в наиболее чувствительной к цитотоксическим препаратам фазе клеточного цикла. Для подтверждения данной гипотезы проводятся дополнительные исследования [4,6].

### Материал и методы

Настоящее исследование состоит из 2-х частей – ретроспективной и проспективной. В ретроспективную выборку включены 100 пациенток с морфологически верифицированной серозной аденокарциномой яичников, которые за период с 30.01.2007 г. по 26.01.2012 г. прошли лечение в Минском городском клиническом онкологическом диспансере (МГКОД). В проспективную часть вошли 73 пациентки с первичным серозным раком яичников, пролеченных в МГКОД в 2012–2013 гг.

#### Ретроспективная выборка

В ретроспективной выборке средний возраст пациенток составил 57,0 лет (от 27,2 до 79,3 лет). Преобладали случаи распространенного заболевания III и IV стадии (n=92; 92,0%). Карциномы IIВ (pT2BN0M0) и IIС (pT2CN0M0) стадии представлены только 3 (3,0%) и 5 (5,0%) случаями соответственно (таблица 1).

Пациенткам выполнялась циторедуктивная операция – экстирпация матки с придатками, оментэктомия и иссечение макроскопически определяемых опухолевых очагов. При необходимости производилась резекция смежных органов. В подавляющем числе случаев после завершения операции в брюшной полости оставались неудаленные опухолевые очаги, в том числе в 44% оставшиеся карциномы были больших размеров (таблица 2).

На 10–14 сутки послеоперационного периода всем пациенткам назначалась адьювантная полихимиотерапия с использованием стандартных лечебных схем на основе препаратов платины (цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup>, карбоплатин АUC5–7,5), дополненных таксанами (паклитаксел 175 мг/ м<sup>2</sup>) или циклофосфамидом (500 мг/м<sup>2</sup>). Было проведено по 6–8 циклов лекарственной терапии с интервалом между ними в 3 недели.

Таблица 1. Распространение опухоли

Стадия FIGO	TNM UICC	Количество больных (%)
IIВ	T2BN0M0	3 (3,0%)
IIС	T2CN0M0	5 (5,0%)
IIIА	T3AN0M0	3 (3,0%)
IIIВ	T3BN0M0	9 (9,0%)
IIIС	T3CN0M0	57 (57,0%)
	T1-3N1M0	4 (4,0%)
IV	T1-3N0-1M1	19 (19,0%)

Таблица 2. Варианты оперативных вмешательств

Циторедукция	Количество наблюдений
неоптимальная	44 (44,0%)
оптимальная	29 (29,0%)
полная	27 (27,0%)
Всего	100 (100%)

Из 100 пациенток, включенных в исследование, схема полихимиотерапии с таксанами использована при лечении 86 исследуемых, остальные 14 получили лечение с добавлением к препаратам платины циклофосфана. В процессе и после завершения лечения за пациентками осуществлялось динамическое наблюдение и при возникновении рецидива специальное лечение корректировали или возобновляли. У 12 пациенток возникли осложнения, приведших к отказу от проведения последних курсов химиотерапии, у 10 проведено изменение лечебной тактики из-за прогрессирования заболевания в процессе первой линии терапии

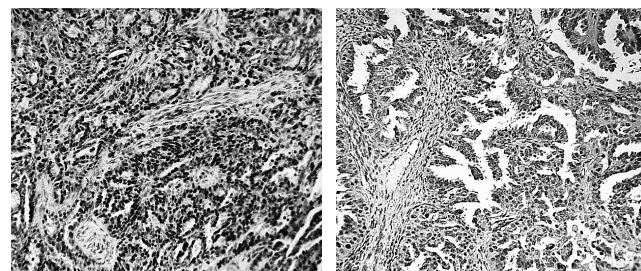
Длительность наблюдения определялась как время, прошедшее от начала специального лечения до момента окончания исследования. Предельный срок наблюдения составил 60 месяцев. При расчете общей наблюдаемой выживаемости (ОНВ) в качестве события принимали факт смерти пациентки вне зависимости от ее причины. Выживаемость свободная от рецидива (ВСР) рассчитывалась от даты окончания специального лечения до возникновения подтвержденного рецидива заболевания.

Проведение иммуногистохимического исследования удаленной опухолевой ткани осуществлялось по стандартной пероксидазно-антипероксидазной методике.

При экспрессии маркера в 30% опухолевых клеток и более пациентки были отнесены в группу TLE3-положительных опухолей, при экспрессии маркера менее чем в 30% опухолевых клеток – в группу TLE3-отрицательных (согласно рекомендациям, рисунок 1).

Для расчета выживаемости использовался метод Каплан–Майера. Сравнение показателей продолжительности жизни в различных группах проводилось на основании лог-рангового теста. Статистический анализ данных выполняли с использованием программы R-system V. 2.10.0 (GPL лицензия).

В процессе динамического наблюдения, из общего количества пациенток, включенных в исследование, у 69 (69,0%) возникло прогрессирование заболевания, причем у 52 (52,0%) женщин выявлен рецидив в малом тазу или брюшной полости, у 33 (33,0%) диагностированы отдаленные метастазы в печени, легких и надпочечных лимфоузлах. В 22 (22,0%) случаях рецидив опухоли отмечен в регионарных лимфатических узлах позвздошной, парааортальной или паховой области. В 10 (10,0%)



А (x100)

Б (x100)

Рисунок 1. Ядерная экспрессия в клетках серозных опухолей яичников: А – положительная (более 30% ядер), Б – отрицательная (единичные клетки)

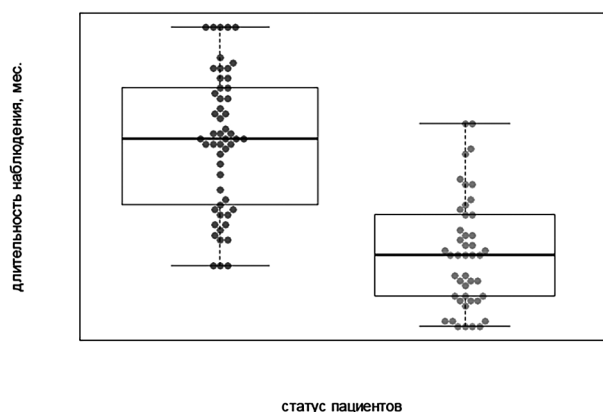


Рисунок 2. Распределение сроков наблюдения и сроков смерти

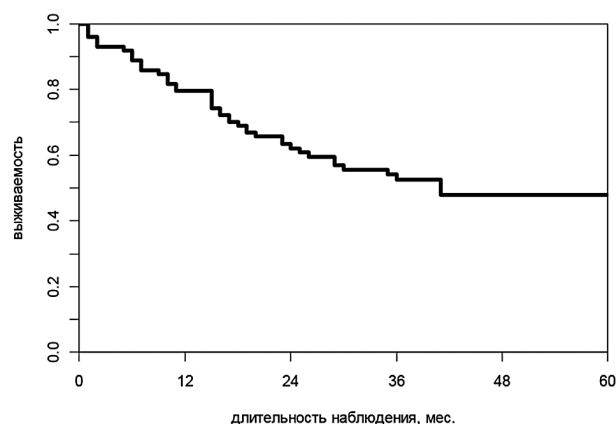


Рисунок 3. ОЖВ в наблюдаемой выборке

Таблица 3. Распределение пациенток в зависимости от экспрессии TLE3 и схемы химиотерапии

Исследуемые группы	Количество наблюдений
TLE (-) паклитаксел	69 (69,0%)
TLE (-) циклофосфан	12 (12,0%)
TLE (+) паклитаксел	17 (17,0%)
TLE (+) циклофосфан	2 (2,0%)
Всего	100 (100,0%)

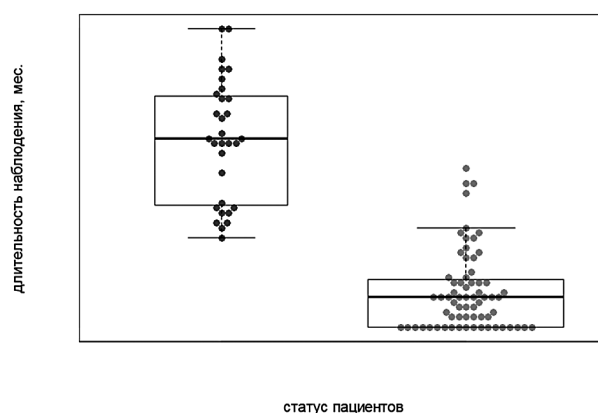


Рисунок 4. Распределение сроков наблюдения и рецидива заболевания

наблюдениях зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса в процессе проведения первичного лечения.

Медиана длительности наблюдения за пациентками составила: 38 мес. (Q1= 25; Q3=48) для выживших и 15 мес. (Q1= 7; Q3=23) для умерших (рисунок 2).

Наблюдаемая пятилетняя выживаемость в исследуемой выборке составила 0,480 (95%ДИ [0,379; 0,609]), а медиана времени жизни оказалась равной 45,5 мес. (рисунок 3).

Положительная экспрессия TLE3 выявлена у 19 (19%) женщин, отрицательная – у 81 (81%) пациентки. С учетом схемы химиотерапии первой линии и экспрессии маркера все пациентки подразделены на 4 группы (таблица 3). Наибольшее количество случаев представлено TLE 3 отрицательными опухолями, пролеченными с применением таксанов в первой линии химиотерапии.

Пациентки, пролеченные с применением таксанов и циклофосфана, оказались сопоставимы по объемам хирургического лечения.

Возобновление опухолевого процесса в половине случаев наступило в течение первых 9 месяцев (Q1= 6; Q3=18) от момента окончания лечения. Распределение сроков наблюдения и возникновения рецидива представлены на рисунке 4.

Проведена оценка общей наблюдаемой выживаемости среди положительно и отрицательно экспресси-

рующих TLE3 серозных карцином яичников. Оказалось, что у пациенток с положительной экспрессией изучаемого опухолевого маркера ОЖВ составила 0,756 (95%ДИ [0,574; 0,996]), в группе с отрицательным показателем всего лишь 0,434 (95%ДИ [0,326; 0,578]). Причем, в случаях отрицательной опухолевой экспрессии TLE3 пациентки одинаково плохо отвечали, как на лечение таксанами, так и на использованный в лечебных циклах циклофосфан: 0,449 (95%ДИ [0,331; 0,607]) и 0,400 (95%ДИ [0,196; 0,818]) соответственно (рисунок 5). Однако в ходе статистического анализа эти показатели оказались статистически незначимыми (рлог-ранг = 0,110 и рлог-ранг = 0,248 соответственно).

Ввиду того, что на показатель общей наблюдаемой выживаемости, кроме первичного лечения, влияет лечение рецидивов болезни препаратами второй линии, оценить значение результатов терапии препаратами первой линии в зависимости от опухолевой экспрессии маркера TLE3 более корректно представляется по показателям пятилетней безрецидивной выживаемости (ВСР).

Пятилетняя ВСР в исследуемой группе составила 0,301 (95%ДИ [0,220; 0,412]), (рисунок 6).

Выявлено статистически значимое влияние на ВСР экспрессии TLE3 (рлог-ранг = 0,023 (рисунок 7). Пяти-

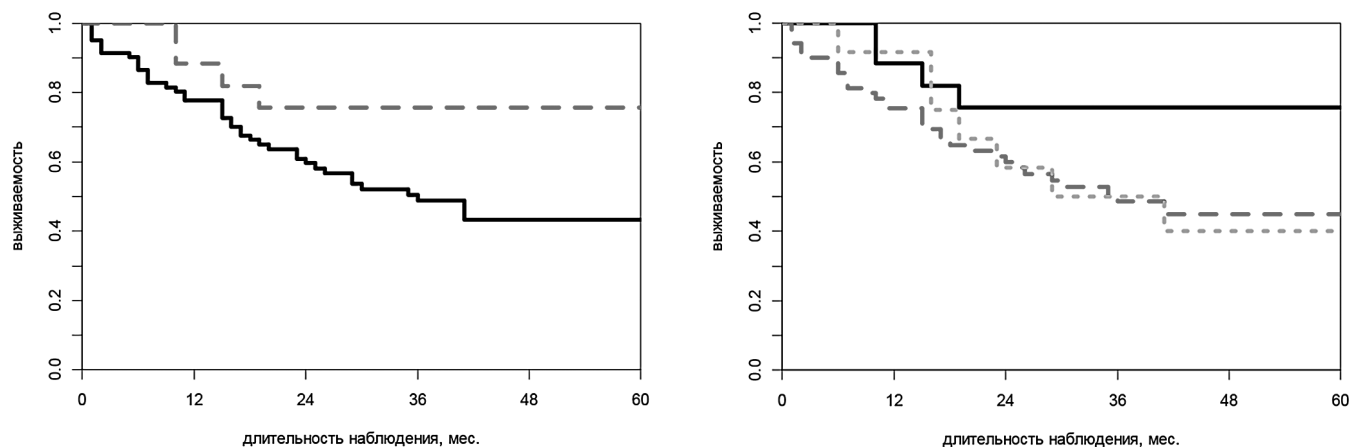


Рисунок 5. ОНВ в зависимости от экспрессии TLE3 в различных группах

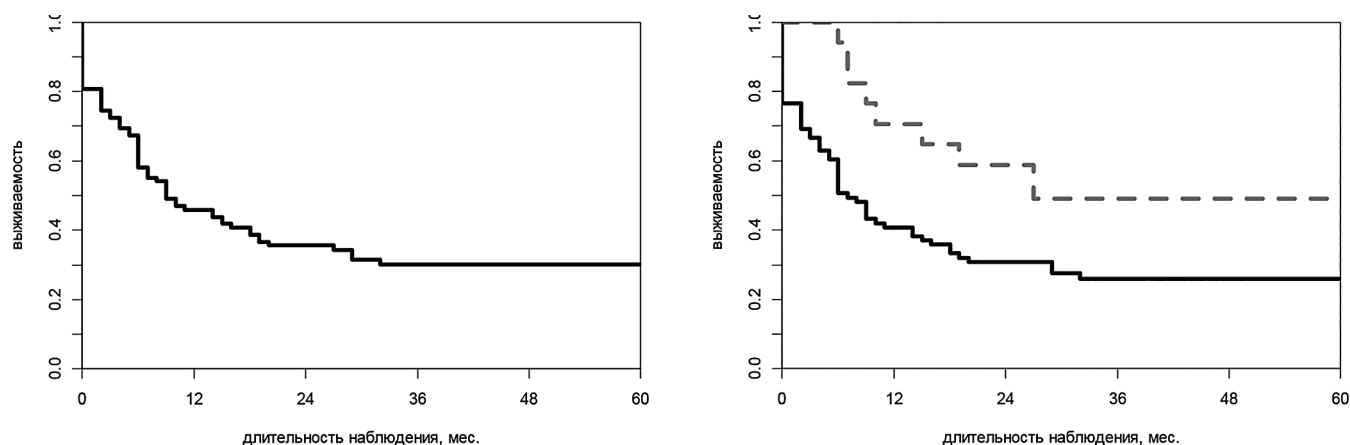


Рисунок 6. ВСП в наблюдаемой выборке

Рисунок 7. ВСП в зависимости от экспрессии TLE3

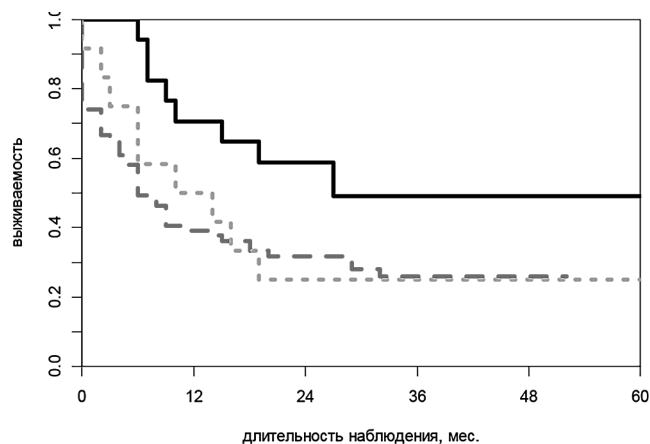


Рисунок 8. ВСП в зависимости от схемы химиотерапии

летняя ВСП в группе с положительной экспрессией TLE3 в 1,2 раза выше, чем в группе с отрицательной экспрессией TLE3 (0,490 (95%ДИ [0,287; 0,837]) и 0,261 (95%ДИ [0,179; 0,380]) соответственно).

При анализе зависимости пятилетней безрецидивной выживаемости от схем первой линии химиотерапии выявлено, что при использовании в лечебных схемах таксанов ВСП в случае положительной опухолевой экспрессии составила 0,490 (95%ДИ [0,287; 0,837]), а при отрицательной – 0,261 (95%ДИ [0,179; 0,380]). При сравнении безрецидивной выживаемости в двух группах с TLE3отрицательными опухолями, последние практически не отличались при различных вариантах лекарственного воздействия (таксаны и циклофосфан) и составили 0,261 (95%ДИ [0,172; 0,394]) и 0,250 (95%ДИ [0,094; 0,666]) соответственно. Однако статистически значимые различия не получены (рлог-ранг = 0,07, рисунок 8).

**Проспективная выборка**

В исследовании приняло участие 73 пациентки с первичным серозным раком яичников, пролеченных в МГКОД в 2012–2013 гг.

Клинико- морфологическая характеристика группы представлена в таблице 4.

Таблица 4. Клинико-морфологическая характеристика пациенток

Характеристики		Количество пациенток (%)
Возрастная группа (лет):	[18;45)	6 (8,2%)
	[45;55)	20 (27,4%)
	[55;75)	43 (58,9%)
	[75;89)	4 (5,5%)
Распространение опухоли (TNM):	II стадия T2BN0M0	2 (2,7%)
	T2CN0M0	5 (6,8%)
	III стадия T3AN0M0	8 (11,0%)
	T3BN0M0	3 (4,1%)
	T3CN0M0	34 (46,6%)
	T3CN1M0	7 (9,6%)
	IV стадия T3BN0M1	1 (1,4%)
	T3CN0M1	8 (11,0%)
T3CN1M1	5 (6,8%)	
Степень дифференцировки:	G1	10 (13,7%)
	G2	23 (31,5%)
	G3	29 (39,7%)
	G4	6 (8,2%)
	БДУ	5 (6,8%)

Возраст пациенток варьировал от 55 до 75 лет. Половина пациенток имела распространение первичного опухолевого очага пределах III стадии (34 чел., 46,6%). Поражение регионарных лимфатических узлов выявлено в 13 (17,8%) случаях: в 7 (9,6%) при III стадии и 5 (6,8%) – при IV. При IV стадии болезни метастатический плеврит верифицирован у 7 (53,8%) пациенток. У 5 женщин отмечены другие отдаленные метастазы: в печени – 2 (15,4%), пупке – 2 (15,4%), селезенке – 1 (7,7%) и у 2 (15,4%) – в надключичных лимфатических узлах. Низкодифференцированными опухолями G3–4 представлены 35 (47,9%) наблюдений, в том числе 29 (39,7%) при III стадии и 6 (8,2%) при IV стадией болезни.

На первом этапе циторедуктивной операции (удаление первичной опухоли и всех метастатических очагов) полностью удалить опухолевые массы удалось только в 20 (27,4%) случаях, в том числе: при II стадии – 6 (30%), при III – 13 (65%) и 1 (5%) при IV стадии опухолевого процесса. У 18 (24,7%) женщин осталась резидуальная опухоль менее 1 см и в 35 (47,9%) случаях выполнена неоптимальная циторедукция. Т.о. 53 (72,6%) исследуемые женщины начали второй химиотерапевтический этап лечения с наличием остаточной опухоли.

Положительная экспрессия маркера выявлена в 24 (33%) исследуемых опухолях. В остальных 49 (67%) случаях опухоль не экспрессировала TLE3 или экспрессия была слабовыраженной (окраска ядер была менее 30%). Последние отнесены к TLE3 отрицательным опухолям.

Выбор схемы полихимиотерапии проводили в зависимости от экспрессии TLE3 в удаленной опухоли. Все пациентки, включенные в исследование в качестве первого химиопрепарата получали карбоплатин (AUC 5–6). Второй компонент схемы химиотерапии (паклитаксел, либо циклофосфан) в группе с TLE3 отрицательными опухолями назначался рандомизированно методом «последовательных номеров». В группе женщин с TLE3 положительными опухолями вторым препаратом схемы лекарственной терапии во всех случаях был паклитаксел (175 мг/м<sup>2</sup>).

В результате сформированы три основные группы исследуемых: TLE3 положительные, получающие таксаны (23, 32,9%) TLE3 отрицательные, также пролеченные таксанами (21, 28,7%) и TLE3 отрицательные, получающие циклофосфан (28, 38,3%).

Пациентки, включенные в исследование представлены неоптимальными циторедукциями в 48,6% случаев и в 25,0% и 26,4% оптимальными и полными соответственно (таблица 5).

Пациентки с положительной и отрицательной экспрессией TLE3, пролеченные таксанами сопоставимы по объемам выполненных операций. Неоптимальные циторедукции у них выполнены в 44,0% и 42,8% случаев соответственно. В группе с отрицательной экспрессией TLE3 и применением циклофосфана процент неоптимальных циторедукций составил 57,2.

Объективный эффект фиксирован с помощью метода компьютерной томографии (КТ). Для этого в случаях, когда хирургическое лечение носило неполный характер (оптимальная и неоптимальная циторедукция) в послеоперационном периоде выполнялась КТ органов брюшной полости и малого таза для визуализации и протоколирования оставленных опухолевых очагов. Такое же исследование по контрольным КТ срезам проводилось после окончания химиотерапевтического лечения. На основании данных КТ-исследований оценена резорбция опухолевых очагов по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

Среди 19 пациенток с полными циторедукциями к моменту завершения химиотерапии прогрессирование опухолевого процесса не отмечено.

Оценка непосредственного эффекта адьювантного лечения среди пациенток с наличием остаточной опухоли после хирургического этапа лечения представлена в таблице 6.

Таблица 5. Характеристика выполненных циторедукций по группам

Эффект	TLE+ таксаны		TLE- таксаны		TLE- ЦФ		ИТОГО	
Полная	7	30,0%	6	28,6%	6	21,4%	19	26,4%
Оптимальная	6	26,0%	6	28,6%	6	21,4%	18	25,0%
Неоптимальная	10	44,0%	9	42,8%	16	57,2%	35	48,6%
Общий итог	23	100,0%	21	100,0%	28	100,0%	72	100,0%

Таблица 6. Характеристика непосредственного эффекта химиотерапевтического лечения у пациенток с неполной (оптимальная +неоптимальная) циторедукцией в исследуемых группах

Эффект	ТЛЕ+ таксаны		ТЛЕ- таксаны		ТЛЕ-ЦФ		ИТОГО	
	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент
полная регрессия	7	43,8%	7	46,7%	10	45,5%	24	45,2%
частичная регрессия	8	50,0%	5	33,3%	7	31,8%	20	37,7%
Объективный эффект	15	93,8%	12	80,0%	17	77,3%	44	82,9%
стабилизация	1	6,3%	0	0,0%	4	18,2%	5	9,5%
прогрессирование	0	0,0%	3	20,0%	1	4,5%	4	7,6%
<b>Общий итог</b>	<b>16</b>	<b>100,0%</b>	<b>15</b>	<b>100,0%</b>	<b>22</b>	<b>100,0%</b>	<b>53</b>	<b>100,0%</b>

В результате адъювантной лекарственной терапии объективный ответ среди пациенток с ТЛЕ-3 положительной опухолевой экспрессией получен в 93,8% и в 80,0% и 77,3% у пациенток с ТЛЕ-3 отрицательной опухолью. Полная клиническая регрессия оставшейся после хирургической операции опухолевой ткани отмечена у 24 (45,2%) пациенток. Практически в идентичных значениях во всех исследуемых группах. Уменьшение остаточной опухоли на 50% и более зарегистрировано в 8 (50,0%) случаях в группе с положительной экспрессией ТЛЕ-3 и в 20 (37,7%) случаях: по 33,3% и 31,8% в группах с ТЛЕ-3 отрицательными опухолями. Прогрессирование заболевания на фоне лечения не отмечено среди ТЛЕ-3 положительных и выявлено у 4 (7,6%) пациенток с ТЛЕ-3 отрицательными опухолями, в 3 (20,0%) случаях среди лечившихся таксанами и в одном (4,5%) случае при использовании циклофосфана.

Причем, необходимо напомнить, что по количеству неполных циторедукций пациентки распределены по группам неравномерно. Поэтому мы дополнительно оценили регрессию опухоли в зависимости от схем терапии и экспрессии маркера среди пациенток с неоптимальной циторедукцией (таблица 7).

Оказалось, что среди ТЛЕ-3 отрицательных пациенток полная резорбция опухоли наблюдалась в два раза чаще при лечении циклофосфаном (7, 43,8%) по сравнению с группой ТЛЕ-3 отрицательных женщин, пролеченных таксанами (2,22,2%). Прогрессирование заболевания на фоне лечения выявлено только среди пациенток с отрицательной экспрессией ТЛЕ-3 с применением таксанов (2,22,2%).

### Заключение

По данным G. Samimi et al. [6] в карциномах яичников экспрессия TLE3 встречается в 30% случаев и зависимость результатов лечения от его экспрессии получена только для эндометриоидных и светлоклеточных вариантов опухоли. В наше исследование включены серозные карциномы и показатель положительной экспрессии TLE3 составил 19% в ретроспективной выборке и 33% в проспективной. Однако данный процент может оказаться более значительным,

Нами установлена статистически достоверная связь экспрессии TLE3 и ВСР (рлог-ранг = 0,023). Пятилетняя

Таблица 7. Характеристика непосредственного эффекта химиотерапевтического лечения у пациенток с неоптимальная циторедукцией в исследуемых группах

Эффект	ТЛЕ+ таксаны		ТЛЕ- таксаны		ТЛЕ-ЦФ		Итого	
	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент
полная регрессия	2	20.0	2	22.2	7	43.8	11	31.4
частичная регрессия	7	70.0	5	55.5	5	31.2	17	48.6
стабилизация	1	10.0	0		4	25.0	5	14.3
прогрессирование	0	0.0	2	22.2	0	0.0	2	5.7
<b>Всего</b>	<b>10</b>	<b>100%</b>	<b>9</b>	<b>100%</b>	<b>16</b>	<b>100%</b>	<b>35</b>	<b>100%</b>

безрецидивная выживаемость в группе с положительной экспрессией TLE3 составила 0,490 и 0,261 в случаях с отрицательной экспрессией маркера. Объективный ответ у пациенток с TLE-3 положительной опухолевой экспрессией получен в 93,8% случаев.

Наблюдаемая пятилетняя выживаемость также оказалась более высокой у пациенток с положительной экспрессией маркера, но ввиду малочисленности выборки этот результат оказался статистически недостоверным. Интерес представляют показатели ОНВ у пациенток с отрицательной опухолевой экспрессией, пролеченных разными схемами терапии первой линии – показатели ОНВ практически не различались при использовании паклитаксела или циклофосфана. Среди TLE-3 положительных пациенток прогрессирование заболевания во время первичного лечения не было, и отмечено у 4 (7,6%) пациенток с TLE-3 отрицательными опухолями: в 3 (20,0%)

в группе лечившихся таксанами и в одном (4,5%) случае при использовании циклофосфана.

С учетом тяжести токсических осложнений в виде полинейропатий при таксановой терапии и необходимости дополнительной прединъекционной гормональной подготовки при одинаковых результатах лечения, можно предпочесть использование менее токсичного и более простого в использовании химиопрепарата для лечения TLE3-отрицательных опухолей.

Таким образом, в результате проведенного исследования мы пришли к выводу о целесообразности определения экспрессии TLE3 в удаленной серозной карциноме яичников с целью выявления групп пациенток, чувствительных к химиотерапии таксанами (при положительной экспрессии) и пациенток с плохим прогнозом (при отрицательной экспрессии), которым, возможно необходимо начинать химиотерапевтическое лечение с препаратов второй линии.

### Литература:

1. Лечение распространенного рака яичников: итоги работы отделения клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН за 1993–2010 гг. / С. А. Тюляндин [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2011. – № 12. – С. 4–9.
2. Тюляндин С. А. Рак яичников: химиотерапия второй линии // Практическая онкология. Рак яичников. – 2000. – № 4. – С. 32–37.
3. T-cell factor 3 regulates embryonic stem cell pluripotency and self-renewal by the transcriptional control of multiple lineage pathways.
4. Tam WL, Lim CY, Han J, Zhang J, Ang YS, Ng HH, Yang H, Lim B.
5. Stem Cells. 2008 Aug;26 (8):2019–31. doi: 10.1634/stemcells.2007–1115. Epub 2008 May 8.
6. Groucho/transducin-like Enhancer-of-split (TLE) -dependent and -independent transcriptional regulation by Runx3.
7. Yarmus M, Woolf E, Bernstein Y, Fainaru O, Negreanu V, Levanon D, Groner Y. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 May 9;103 (19):7384–9. Epub 2006 May 1.
8. Swati A Kulkarni, David G Hicks, Nancy L Watroba et al. TLE3 as a candidate biomarker of response to taxane therapy// Breast Cancer Research. – 2009. – 11: R17. – P 1–10.
9. Samimi G., Ring B. Z., Ross D. T. et al. TLE3 Expression Is Associated with Sensitivity to Taxane Treatment in Ovarian Carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 Feb;21 (2):273–279.