

последних по почечной вене и НПВ вплоть до правого предсердия. Венозная инвазия встречается у 4–10 % больных, у 60 % которых тромб распространяется выше устьев печеночных вен. Уровень распространения опухолевого тромба достоверно не влияет на прогноз. Следовательно, активный хирургический подход к больным с опухолевым тромбозом НПВ является эффективным методом лечения, а радикальное удаление тромба любой протяженности дает шанс на выздоровление большинству больных.

Цель исследования. Повысить эффективность хирургического лечения местнораспространенного рака почки.

Материал и методы. Для решения поставленных задач было проведено наблюдение 284 больных с раком почки в возрасте от 27 до 74 лет, в зависимости от локализации опухолевого процесса, от TNM и стадии опухолевого процесса, от вида опухолевой инвазии, от метастатического поражения, от объема оперативного пособия и изучен архивный материал с РП. За период 1996–2007 гг. в диспансере находилось на лечении 89 больных раком почки, осложненным венозной инвазией. Из них 46 мужчин и 43 женщины. Средний возраст составил $58,4 \pm 1,16$ года. В 83 (90,5 %) наблюдениях диагностирован рак правой почки и в 6 (9,5 %) – рак левой почки. Во время операции установлено, что в 32 (33,3 %) наблюдениях имеется рост опухоли в стенку нижней полой вены и в 67 (66,7 %) – наличие венозной инвазии с распространением опухолевого тромба в просвет нижней полой вены.

Паллиативная нефрэктомия включала удаление почки без регионарной лимфодиссекции и с оставлением опухолевого тромба в про-

свете нижней полой вены. Радикальная схема комплексного лечения больных раком почки с опухолевым поражением НПВ включала радикальную операцию и иммунотерапию в адьювантном режиме. При наличии N_{1-2} к лечению добавляли лучевую терапию в режиме динамического фракционирования до 44–50 Gy. Радикальный объем операции представлен удалением почки, регионарной лимфодиссекцией, краевой либо сегментарной резекцией нижней полой вены и тромбэктомией.

Результаты. В 16 (14,3 %) наблюдениях в связи с распространенностью опухолевого процесса операция завершена пробной лапаротомией, в 18 (15,9 %) – паллиативная нефрэктомия и в 55 (69,8 %) – радикальный объем оперативного вмешательства. В 24 (29,5 %) наблюдениях выполнена нефрэктомия и краевая резекция нижней полой вены, в 59 (68,2 %) – нефрэктомия, краевая резекция нижней полой вены и тромбэктомия. Непрерывность венозной магистрали в 87 (97 %) наблюдениях восстановлена краевым сосудистым швом и в 2 (3 %) случаях выполнено аллопротезирование нижней полой вены. Проведенный анализ показал, что отдаленная выживаемость больных раком почки, осложненного венозной инвазией при проведении комплексного лечения, включая комбинированные операции, составила: однолетняя – 70 %, двухлетняя – 62,6 %, трехлетняя – 53 %, максимальная продолжительность жизни – 65 мес.

Выводы. Рак почки, осложненный венозной инвазией, подлежит активному хирургическому лечению с иммунотерапией в адьювантном режиме.

МУТАЦИИ ГЕНА *TP53* ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Е.В. ДЕНИСОВ, Е.А. МАЛИНОВСКАЯ, Е.Ю. ГАРБУКОВ, Н.Н. БАБЫШКИНА,
С.В. ВТОРУШИН, С.А. ГЛУЩЕНКО, Н.В. ЛИТВЯКОВ

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

Актуальность. Ген *TP53*, являясь своего рода «молекулярным полисменом», поддерживает

целостность генома путем запуска взаимосвязанных процессов контроля состояния ДНК. Потеря

функциональности *TP53* может происходить в результате генетических перестроек, наследственных или соматических мутаций, являющихся наиболее распространенными изменениями при злокачественных новообразованиях человека (Wani et al., 2000). При раке молочной железы (РМЖ) частота мутаций гена *TP53* варьирует от 25 до 86 % в зависимости от стадии заболевания и метода детекции (Olivier M., Hainaut P., 2001; Dimitrakakis C. et al., 2002). Результаты большинства исследований показали связь мутаций гена *TP53* с неблагоприятными факторами прогноза заболевания (Feki A., Irminger-Finger I., 2004). При этом наибольшее внимание уделялось единичным мутациям, встречающимся в пределах одного экзона гена *TP53*, хотя встречаемость множественных мутаций достаточно высока и заслуживает большего внимания при изучении их роли в прогрессии РМЖ (Meng L. et al., 1999; Keohavong P. et al., 2004).

Цель исследования. Изучение спектра мутирования гена *TP53* при РМЖ и его связи с основными прогностическими критериями заболевания.

Материал и методы Образцы опухолей получены от операбельных больных РМЖ (n=46) в возрасте от 29 до 76 лет (средний возраст – 51,3), получавших комбинированное лечение в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН. Диагноз был подтвержден морфологически. Стадия процесса устанавливалась согласно классификации TNM, в исследование включены больные со стадиями T₁₋₄N₀₋₂M₀₋₁. Для детекции мутаций в 5, 7 и 8-м экзонах гена *TP53* (область специфического связывания белка p53 с ДНК) был использован SSCP-анализ. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. Для проверки гипотезы о значимости различий между исследуемыми группами использовали критерий согласия χ^2 .

Результаты Множественные мутации гена *TP53* чаще всего встречаются при раке мочевого пузыря и опухолях кожи, природа развития которых связана с воздействием солнечных лучей. При РМЖ частота множественных мутаций составляет примерно 15 % (Meng L. et al., 1999). В нашей работе мутации гена *TP53* встречались в 65,2 % случаев (30/46), что согласуется с результатами, представленными ранее (Olivier M., Hainaut P., 2001; Dimitrakakis C. et al., 2002). Из

них 40,0 % (12/30) опухолей содержали только одну мутацию в гене *TP53*, 50,0 % (15/30) несли две мутации («двойные»), а 10,0 % (3/30) – три мутации («тройные»). Доля множественных мутаций среди всех пациенток с абберациями гена *TP53* составила 60,0 %, что выше указанных в литературе данных для РМЖ (Meng L. et al., 1999; Keohavong P. et al., 2004). Среди «двойных» мутаций наиболее часто встречаются мутации, затрагивающие одновременно 5-й и 8-й экзоны (66,7 %; 10/15). «Тройные» мутации были ассоциированы с крайне неблагоприятными параметрами клинического течения заболевания. Так, у одной пациентки с мутациями *TP53*, детектируемыми одновременно в трех экзонах, диагностировался диссеминированный процесс, у второй – прогрессирование в виде метастазирования в мягкие ткани грудной полости через шесть лет с момента обращения. Это свидетельствует о связи множественных мутаций гена *TP53* с высокой агрессивностью злокачественного процесса. По данным литературы, вопрос о значимости множественных мутаций гена *TP53* остается пока без ответа. Считается, что ген *TP53* подвержен высокой частоте мутирования на ранних этапах развития РМЖ (Keohavong P. et al., 2004).

К одному из проявлений опухолевой прогрессии относится метастазирование в регионарные лимфатические узлы, считающееся также прогностически неблагоприятным признаком течения заболевания. В группе больных РМЖ с местно-распространенным процессом (N₁₋₂) отмечается тенденция к увеличению частоты мутаций *TP53* в 5-м экзоне по сравнению с пациентками с локализованным процессом (N₀) (60,9 % против 39,1 %; $\chi^2=3,55$, p=0,059). Ассоциация мутаций в 5-м экзоне гена *TP53* с метастазированием в регионарные лимфоузлы говорит о том, что опухолевые клетки с данным типом аббераций обладают селективным преимуществом при распространении опухоли за пределы первичного очага. В отношении мутаций в 7-м и 8-м экзонах такой закономерности показано не было.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности дальнейших исследований для подтверждения прогностической значимости множественных мутаций и мутаций в 5-м экзоне гена *TP53* у больных РМЖ.