

ние новых методов диагностики позволяет уточнить топический и морфологический диагноз и предсказать ответ на лечение и химиотерапию в частности. Наиболее приемлем в клинической практике метод иммуногистохимического (ИГХ) исследования метастаза.

Цель данного исследования состояла в выделении группы больных с метастатическими опухолями без выявленного первичного очага у пациентов с предсказуемым высоким ответом на противоопухолевое лечение при помощи иммуногистохимического исследования.

Группа наблюдения состояла из 317 пациентов с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага в возрасте от 15 до 80 лет (женщин – 161, мужчин – 156).

Для постановки диагноза при первичном исследовании анализируемой группы использовались общепринятые клинические, лабораторные, инструментальные и лучевые методы исследования. Наряду с рутинным определением морфологического варианта проводилось иммуногистохимическое исследование с целью определения клеточных и тканевых маркеров опухоли.

ИГХ-диагностика позволила значительно умень-

шить процент неясных диагнозов (с 13 до 0,63 % наблюдений), и, что самое главное, после проведения ИГХ у 87 из 317 пациентов (27,4 %) выявлено заболевание с предсказуемым хорошим ответом на терапию (мелкоклеточный рак и другие эндокринноклеточные опухоли, рак яичников, рак молочной железы, герминовые опухоли, лимфомы). После комбинированного лечения отмечалось увеличение медианы выживаемости от 6,5 до 13,86 мес при симптоматическом лечении, адекватной полихимиотерапии, назначенной с учетом иммуногистохимических фенотипов; включение хирургической помощи (в том числе – удаление первичного очага, выявленного иммуногистохимически) увеличивало этот срок до 17 мес, а в тех случаях, где становилось возможным применение всех 3 методов лечения, медиана составила 20,25 мес.

Таким образом, определение первичного очага опухоли с помощью иммуногистохимического исследования метастаза позволяет уменьшить процент неясных диагнозов с 13 % до 0,63 %, что позволяет провести адекватное лечение и добиться увеличения выживаемости больных.

## НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА УЧАСТИЕ ОНКОГЕНА C-ERBB2 В ПРОГРЕССИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.В. Петров<sup>1</sup>, Г.А. Раскин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клинический онкологический диспансер Республики Татарстан, Казань

<sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет, Казань

**Задачи исследования.** Проанализировать молекулярные особенности клеток рака молочной железы в условиях сверхэкспрессии онкогена c-erbB2 (neu, HER2).

**Материалы и методы.** Изучено 414 иммуногистохимических анализов больных раком молочной железы. Уровень экспрессии c-erbB2 оценивался с помощью Герцепт-теста, уровень пролиферации – по экспрессии генов Ki-67 (336 анализов) и PCNA (78 анализов). Также оценивалась супрессорная активность гена p53 (64 человека) в условиях сверхэкспрессии онкогена neu путем иммуногистохимического окрашивания мутантного (неактивного) типа p53.

**Результаты и выводы.** Положительная реакция на neu была отмечена в 24 % случаев, из них высокая пролиферация – в 31 %, умеренная – в 23 %, низкая – в 46 %. Среди пациентов с p53 «+» статусом (21 больная) высокая пролиферация наблюдалась у 8 человек (38 %), умеренная – у 4 (19 %), низкая – у 9 (43 %). У 43 негативных по p53 больных процент случаев с высоким, умеренным и низким уровнями пролиферации был идентичен таковому в предыдущей p53 «+» группе больных. Исходя из этого, мы предположили, что супрессорная функция гена p53 в условиях сверхэкспрессии онкогена neu не осуществляется.

Рядом авторов показано, что белок p21<sup>CIP1</sup> в условиях сверхэкспрессии онкогена neu находится в по-

стоянно активированном состоянии. Кроме того, c-erbB2 ингибирует p34 (cdc2, cdk1). Данные молекулярные события прерывают клеточный цикл, что и объясняет низкую пролиферацию.

В большинстве c-erbB2 – позитивных (+++) случаев рака in situ (cis), которые сопровождают инвазивный рак, отмечается равномерно яркое окрашивание всего участка cis, что объясняется, по-видимому, амплификацией этого гена. Реже мы видели neu++ позитивные cis, но в этих наблюдениях отмечается негативная реакция периферических клеток зоны cis. Такое же исчезновение белка c-erbB2 отмечается и в рядом лежащих гнездах инвазивного рака.

Объяснение для феномена исчезновения окрашивания периферических клеток cis может быть следующее: в условиях сверхэкспрессии белка c-erbB2 количество лигандов, способных вызывать гетеродимеризацию с c-erbB1, c-erbB3, c-erbB4, резко увеличивается. В качестве таких лигандов могут выступать молекулы адгезии, факторы коагуляции крови и трансформирующий фактор роста (TGF- $\alpha$ ,  $\beta$ ). Хорошо известно, что в базальной мембране и в подлежащем подмембранном пространстве имеется большое количество молекул адгезии. Видимо, описанные выше гетеродимеры c-erbB2, обладая высоким аффинитетом к этим молекулам, блокируются ими. Результатом этого является негативная иммуногистохимическая реакция на

c-erbB2 в периферических клетках опухолевого гнезда при *in situ*.

Таким образом, можно предположить, что сверхэкспрессия онкогена *neu* является защитным механизмом,

направленным на снижение прогрессии опухоли путем ингибирования пролиферации и предотвращения ее метастазирования путем связывания клеток РМЖ молекулами адгезии.

## ОЦЕНКА ПРОЛИФЕРАЦИИ КЛЕТОК ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ И СОСТОЯНИЯ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ю.Н. Потапов, А.Л. Фоменков, Е.Ю. Устинова

Государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, Воронеж

**Задачи исследования.** Изучение пролиферативной активности опухолевых клеток и состояния местного иммунитета у больных раком молочной железы.

**Материалы и методы.** Исследовали опухоли 20 женщин, больных раком молочной железы I-III стадии, в возрасте от 34 до 73 лет. После оперативного удаления опухолевого узла 4-5 фрагментов новообразования фиксировали в 10 %-ном нейтральном формалине. Для гистологического изучения препараты готовили по общепринятой методике. В серийных срезах на 5000-10000 опухолевых клеток подсчитывали митотический индекс (МИ, %), долю патологических митозов (ПМ, %), клеток с признаками запрограммированной гибели (апоптотический индекс, АИ, %), относительное количество капилляров, интенсивность внутриопухолевой лимфоидной и нейтрофильной инфильтрации (%), лимфоидной инфильтрации вокруг опухолевых пластов (в баллах полуколичественным методом).

**Результаты.** МИ опухолевых клеток варьировал от 0,11 до 1,2 % со средним значением  $0,64 \pm 0,1$  %. Доля патологических митозов составила в среднем  $66,5 \pm 7,4$  %. Количество клеток с признаками запро-

граммированной гибели было несколько меньше, чем пролиферирующих,  $-0,53 \pm 0,1$  %. Относительная васкуляризация опухоли составила  $0,44 \pm 0,06$  %, интенсивность нейтрофильной инфильтрации опухолевых структур  $-0,12 \pm 0,03$  %, внутриопухолевой лимфоидной инфильтрации  $-0,86 \pm 0,21$  %, перитуморальной  $-1,7 \pm 0,3$  балла.

Мультивариантный корреляционный анализ выявил достоверные положительные корреляции МИ с АИ и долей патологических митозов в опухоли. Интенсивность запрограммированной гибели опухолевых клеток прямо зависела от доли патологических митозов, выраженности нейтрофильной внутриопухолевой и лимфоидной перитуморальной инфильтрации ( $p < 0,05$ ). Последняя положительно коррелировала с внутриопухолевой лимфоидной инфильтрацией ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Существует определенная взаимосвязь параметров пролиферации опухолевых клеток рака молочной железы и состояния местного иммунитета: выраженная реакция иммунной системы больного организма, очевидно, сопровождается усилением процессов запрограммированной гибели клеток злокачественного новообразования.

## ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАБДОМИОСАРКОМЫ ОРБИТЫ

С.В. Саакян, М.Г. Жильцова

МНИИ ГБ им. Гельмгольца, Москва

**Цель исследования.** Определить роль полихимиотерапии в лечении рабдомиосаркомы в современных условиях

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находились 32 пациента с локализацией рабдомиосаркомы в орбите, из них 14 взрослых (средний возраст 24,5 года) и 18 детей (средний возраст 7,5 лет). Всем больным проведена комбинированная терапия, включающая хирургическое лечение, полихимиотерапию

(ПХТ) и наружное облучение (телегамматерапию – ТГТ). В последние годы широко применяется тонкоигльная аспирационная биопсия, позволяющая без оперативного вмешательства установить правильный диагноз и начать комбинированное лечение.

Полихимиотерапия была проведена по 2 протоколам. 1-й протокол VAC включает применение винкристина, дактиномицина, циклофосфана в течение года. В курс лечения включается ТГТ в течение 4-6 нед. По этой