

сравнительное исследование оценки экспрессии CD95 клетками костного мозга (ККМ) больных гемобластозами под влиянием различных цитостатических препаратов *in vitro*.

Материалом послужили клетки костного мозга (ККМ) больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), неходжкинскими лимфомами с поражением костного мозга (НХЛ). Определение экспрессии CD95 клетками костного мозга проводили с помощью иммунофлюоресцентного теста. В опытные пробы добавляли цитостатики, применяемые для лечения гемобластозов, в низких концентрациях (10^{-6} /мл), в контрольные – эквивалентный объем среды 199. Длительность инкубации при 37°C составляла 45 мин, после чего клетки отмывали однократным центрифугированием в среде 199 и однократным – в фосфатно-солевом буфере (pH 7,3-7,4) и ставили иммунофлюоресцентный тест с моноклональными антителами к CD95. В качестве группы сравнения нами была взята пробы ККМ больных с «внекостномозговыми» локализациями злокачественного процесса (рак легкого и меланомы), с которыми были проведены аналогичные исследования. Статистическую обработку проводили с использованием непараметрических методов (непрямых разностей, критерия Уилкоксона, z-критерия).

Обработка костномозгового пунктата всеми исследуемыми препаратами приводила к повышению количества ККМ с маркером CD95, после инкубации с дексаметазоном ($9,2 \pm 1,98\%$),

метотрексатом ($9,4 \pm 0,88\%$) и циклофосфаном ($7,25 \pm 0,84\%$), тенипозидом ($10,0 \pm 2,86\%$), метотрексатом ($9,4 \pm 0,88\%$) этот показатель был достоверно отличен от контроля ($4,5 \pm 0,44\%$). Показатели содержания CD95+ ККМ обработанных цитостатиками у больных раком легкого и меланомой с малигнизированным и немалигнизированным костным мозгом составили $8,3 \pm 2,05\%$ и $15,6 \pm 3,05\%$ соответственно, что было статистически достоверно выше, чем у онкогематологических больных. Также мы обнаружили, что обработка химиопрепаратами ККМ больных раком легкого и меланомой не вызывает статистически значимых изменений в зависимости от поражения костного мозга. Можно предположить, что, несмотря на то, что готовность ККМ к апоптозу, маркируемая рецептором CD95 (Fas-APO-1), значительно выше у больных с солидными опухолями, реализуется он в сходной степени, то есть механизм реализации апоптоза в данном случае, вероятно, опосредуется не через Fas-рецептор. Итак, полученные результаты позволяют считать, что ККМ онкогематологических больных демонстрируют более низкую экспрессию CD95, чем ККМ больных с негематологической онкопатологией, а обработка их *in vitro* низкими концентрациями различных химиопрепаратов приводит к индивидуально обусловленным изменениям, в большинстве случаев увеличению числа CD95 позитивных клеток костного мозга.

РОЛЬ МУТАЦИОННОГО АНАЛИЗА В ПРЕДСКАЗАНИИ ОТВЕТА НА ТАРГЕТНУЮ ТЕРАПИЮ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Н.Н. МАЗУРЕНКО

*НИИ канцерогенеза Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН,
г. Москва*

Благодаря успехам молекулярной биологии традиционные диагностические подходы в онкологии пополняются молекулярно-диагностическими тестами. В первую очередь это касается молекулярных мишеней лекарственной терапии опухолей, увеличивается количество молекулярно-диагностических тестов, направленных на оптимизацию выбора терапии.

Одним из ярких примеров необходимости мутационного анализа для диагностики, прогноза и терапии опухолей являются стромальные опухоли ЖКТ (GIST), характерной особенностью которых являются мутации рецепторной тирозинкиназы KIT.

Иммуногистохимическое определение экспрессии тирозинкиназы KIT позволяет диффе-

ренцировать GIST от других мезенхимальных опухолей. До 85% GIST имеют мутации гена KIT, большинство которых локализовано в экзоне 11 (70%), кодирующем регуляторный район и экзоне 9 (10%), кодирующем внеклеточный участок рецептора. Мутации в экзонах 13 и 17, кодирующих тирозинкиназные домены 1 и 2 рецептора KIT, встречаются не более чем в 1% GIST. В 5–10% стромальных опухолей ЖКТ обнаружены мутации гена гомологичной рецепторной тирозинкиназы PDGFR- α , они локализованы преимущественно в экзоне 18, кодирующем тирозинкиназный домен 2. Все мутации вызывают лиганд-независимую активацию тирозинкиназ и передачу сигнала в клетке. По данным разных авторов, 5–10% стромальных опухолей содержат гены KIT и PDGFRA дикого типа. В 7% GIST с рецепторными тирозинкиназами дикого типа обнаружены мутации гена BRAF. В стромальных опухолях ЖКТ наиболее задействованы RAS/MAPK и PI3K/AKT сигнальные каскады, JNK и STAT пути.

Мутационный статус генов KIT и PDGFRA коррелирует с морфологическими особенностями, клиническим течением, злокачественным потенциалом стромальных опухолей ЖКТ. Для стромальных опухолей с веретенноклеточным фенотипом характерны мутации в 11 и 9 экзонах гена KIT, для эпителиоидно-клеточных опухолей – мутации в гене PDGFRA, хотя имеются исключения. Мутации в гене PDGFRA встречаются в опухолях желудка, мутации в 9 экзоне KIT почти исключительно в опухолях тонкой кишки. Очень

важно, что анализ молекулярно-генетических и клинико-морфологических особенностей позволяет делать прогноз и определять чувствительность опухоли к ингибиторам тирозинкиназ.

Хотя для стромальных опухолей ЖКТ наиболее эффективно хирургическое лечение, для метастатических и неоперабельных опухолей успешно применяется таргетный препарат иматиниб (гливек). К нему наиболее чувствительны стромальные опухоли ЖКТ с мутациями в 11 экзоне гена KIT, тогда как для опухолей с мутацией в 9 экзоне KIT требуется удвоение дозы гливека. Опухоли с мутациями в 13, 17 экзонах гена KIT и KIT дикого типа практически не отвечают на гливек. Резистентны к гливеку опухоли с миссенс-мутацией D842V в 18 экзоне гена PDGFRA, тогда как GIST с другими мутациями 18 экзона – чувствительны. Новый препарат сутент более эффективен при лечении GIST с KIT дикого типа или мутациями в 9 экзоне, чем с мутациями в 11 экзоне гена KIT.

Представлены результаты анализа мутаций более 150 больных стромальными опухолями ЖКТ. Описаны новые мутации, а также выявлены отличия в частоте встречаемости некоторых мутаций от литературных данных. Получены данные о корреляции мутаций с чувствительностью к терапии гливеком. Результаты анализа потери гетерозиготности на хромосомах 14q, 22q, 9p, 1p коррелируют с дальнейшим прогрессированием заболевания и появлением метастазов у ряда больных GIST, в частности с миссенс-мутациями.

ОБШИРНЫЕ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ С ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАЗОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

**К.Г. МАМОНТОВ, А.Ф. ЛАЗАРЕВ, А.Г. КОТЕЛЬНИКОВ,
А.А. ПОНОМАРЕНКО, Д.Д. АРЗАМАСЦЕВ**

*Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН
ГУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»
ГУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул*

Среди больных с впервые выявленным колоректальным раком (КРР) у 30% имеются метастазы в печени. У 35–60% больных метастазы в

печени появляются в процессе лечения. В целом 2/3 больных КРР погибают от метастазов в печень. Из всех больных с метастазами в печени