

исследовании были использованы показатели клинического анализа крови, общего анализа мочи, некоторые биохимические тесты (общий билирубин, глюкоза, общий белок, креатинин, мочевины) и некоторые гематологические индексы: лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), ядерный индекс интоксикации (ЯИИ), индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛК), лимфоцитарный индекс (ЛИ), лимфоцитарный индекс (ИСНЛ) по В.М. Угрюмову (1974), индекс иммунореактивности (ИИР), индекс адаптации (СПНР), лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ), индекс соотношения лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов (ИСЛЦСОЭ), индекс соотношения лимфоцитов и скорости оседания эритроцитов (ИСЛФСОЭ).

Результаты. Анализ стандартных параклинических методов обследования достоверно показал информативность следующих показателей у больных РМЖ (на ранних стадиях): уровень гемоглобина, количество моноцитов, лимфоцитов, эозинофилов, базофилов крови, уровень креатинина и общего билирубина крови, реакция и удельный вес мочи. Данные показатели, за исключением общего билирубина крови, уже при I

стадии процесса характеризовались достоверно более высокими значениями, чем в группе контроля. Результаты исследования во многом соответствовали данным, полученным нами ранее (Левченко К.Ф., 2007), положенным в основу разработки изобретения (заявка №2007112702/14 (013793)) по проблеме прогнозирования РМЖ. Выявлены новые тенденции в изменении лабораторных тестов на I и II стадиях РМЖ. Большинство изучаемых гематологических индексов (ЛИИ, ЯИИ, ИСЛК, ЛИ, ИСНЛ, СПНР, ИИР, ГПИ, ИЛГ) были показательными на ранних стадиях РМЖ, отличаясь высокой достоверностью.

Выводы. Оценивая стандартные параклинические тесты у больных РМЖ на ранних стадиях течения процесса, нами определены те из них, которые могут найти отражение в лабораторном скрининге. Основанный на доступных показателях лабораторный скрининг может быть альтернативой скрининговым программам в удаленных и малонаселенных пунктах или применяться с целью повышения информативности скрининга при комплексном подходе. Это минимизирует затраты при простоте исполнения в программах профилактических осмотров.

ВЗАИМОСВЯЗЬ С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ НАХТ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ В ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.В. ЛИТВЯКОВ, Е.Ю. ГАРБУКОВ, А.А. ПОНОМАРЕВА, М.В. ЗАВЬЯЛОВА,
В.М. ПЕРЕЛЬМУТЕР, Е.М. СЛОНИМСКАЯ, Н.В. ЧЕРДЫНЦЕВА

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

Для планирования химиотерапевтического лечения и неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) рака молочной железы (РМЖ) необходимы комплексные исследования, которые бы включали, с одной стороны, определение маркеров чувствительности опухоли к конкретным химиопрепаратам и оценку возможного их токсического эффекта на организм, с другой стороны, определяли бы как общую резистентность опухоли, так и устойчивость к отдельным препаратам.

Целью настоящей работы явилась оценка взаимосвязи экспрессии генов множественной

лекарственной устойчивости (МЛУ): MRP-1, LRP1, BCRP1, GSTP1 в опухоли молочной железы до лечения и после НАХТ с эффективностью НАХТ и основными клинико-морфологическими факторами прогноза.

Материал и методы. В исследование были включены 22 больные РМЖ T₁₋₄N₀₋₃M₀, находящиеся на лечении в клинике НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, с морфологически верифицированным диагнозом, которые в неоадьювантном режиме получали 2–4 курса химиотерапии. После НАХТ пациентам проводилась операция в объеме радикальной мастэктомии, радикальной

резекции или секторальной резекции, а также адъювантная химиотерапия (АХТ), адъювантная лучевая или гормональная терапия по показаниям. Схемы НАХТ: CMF, CMXeloda (циклофосфан, метотрексат фторурацил или кселода), FAC (фторурацил, адриомидин, циклофосфан), CAF, CAХeloda (циклофосфан, адриамидин, фторурацил или кселода). Эффективность НАХТ оценивали по критериям ВОЗ инструментальными методами (УЗИ и маммография) и констатировали полную регрессию опухолевого узла, частичную регрессию (50–100 %), стабилизацию (0–50 %) и прогрессию (увеличение опухолевого узла). В качестве основных клинико-морфологических факторов прогноза оценивали возраст пациенток, менструальный статус, стадию (TNM), гистологический тип опухоли, степень дифференцировки, рецепторный статус, степень лекарственного патоморфоза после НАХТ. Экспрессию генов MRP1, LRP1, BCRP1, GSTP1 оценивали в биопсийных образцах опухоли до лечения и в операционном материале после проведения НАХТ методом обратнo-транскриптазной ПЦР в режиме реального времени в процентах по отношению к экспрессии гена рефери фермента GAPDH (glyceraldehydes - 3-phosphate dehydrogenase).

Результаты. Экспрессия ряда генов в опухоли молочной железы до лечения и после НАХТ ассоциирована с определенными клинико-морфологическими параметрами заболевания. С размерами первичной опухоли ассоциирована экспрессия LRP1 и GSTP1 в опухоли молочной железы до лечения. У больных стадии $T_{1-2}N_x$ уровень экспрессии этих генов достоверно выше, чем у больных $T_{3-4}N_x$ ($0,218 \pm 0,407$ и $0,1152 \pm 0,085$ по сравнению с $0,015 \pm 0,024$ и $0,0372 \pm 0,037$; $p=0,035$ и $p=0,024$ соответственно). Установлено, что после проведения НАХТ у больных $T_{1-2}N_x$ экспрессия гена BCRP1 значительно выше, чем у больных $T_{3-4}N_x$ ($0,229 \pm 0,798$ и $0,0012 \pm 0,0029$; $p=0,048$ соответственно), но уровень экспрессии генов LRP1 и GSTP1 статистически не отличается. С лимфогенным метастазированием ассоциирована экспрессия гена MRP1 в опухоли до лечения (статистически значимо выше). У больных с сохраненным менструальным циклом выше экспрессия гена LRP1 до лечения, чем у больных в менопаузе ($0,204 \pm 0,395$ и $0,009 \pm 0,021$; $p=0,042$ соответственно).

Согласно полученным данным, с эффективностью НАХТ ассоциирована экспрессия гена GSTP1 в биопсийном материале. В группе пациенток с частичной регрессией она ниже по сравнению с группой, включавшей пациентов со стабилизацией и прогрессией ($0,045 \pm 0,078$ и $0,111 \pm 0,088$; $p=0,021$ соответственно). В операционном материале больных с частичной регрессией после проведения НАХТ уровень экспрессии генов МЛЮ MRP1, LRP1, BCRP1, GSTP1 достоверно ниже, чем в операционном материале больных со стабилизацией и прогрессией. Важно отметить, что у всех пациентов с частичной регрессией экспрессия генов МЛЮ значительно снижается по сравнению с уровнем экспрессии до лечения. В то же время у всех пациентов со стабилизацией и прогрессией экспрессия генов МЛЮ после проведения НАХТ, наоборот, повышается. Можно полагать, что резистентность РМЖ к НАХТ в большей степени связана не с так называемой природной, или предсуществующей, устойчивостью, обусловленной экспрессией генов МЛЮ в клетках опухоли до проводимой терапии, а с «приобретенной» устойчивостью, обусловленной повышением экспрессии генов МЛЮ в опухоли после НАХТ. Если в процессе проведения НАХТ, даже при высокой начальной экспрессии генов МЛЮ в клетках опухоли, уровень экспрессии снижается, то вероятность достижения частичной регрессии значительно возрастает. Пока трудно сказать, чем обусловлено снижение экспрессии генов МЛЮ при НАХТ в одном случае и повышение в другом, это требует дальнейшего изучения. Несомненно, что экспрессия генов МЛЮ является механизмом резистентности опухоли молочной железы к НАХТ.

Нами установлены положительные корреляционные связи между экспрессией MRP1, LRP1, BCRP1 в опухоли после НАХТ. Это может указывать на то, что применяемые химиопрепараты воздействуют на экспрессию именно этих генов. Возможно, эти гены и обеспечивают «приобретенную» множественную лекарственную устойчивость.

Среди 22 обследованных больных у 2 выявлено прогрессирование после АХТ в виде метастазирования в кость, у обеих больных наблюдается увеличение в 2–7 раз экспрессии гена GSTP1 после НАХТ. У одной больной про-

грессирование началось после 2 курсов НАХТ, при этом у нее не выявлено экспрессии гена GSTP1 до лечения, но после 2 курсов НАХТ ее уровень в опухоли составил 18 %.

Выводы. Экспрессия генов МЛУ в опухоли взаимосвязана с эффективностью НАХТ и, очевидно, может в существенной степени

определять механизм резистентности к предоперационной химиотерапии. Оценка изменений экспрессии генов МЛУ в процессе НАХТ может быть перспективна в плане возможности предсказания ответа на послеоперационную химиотерапию.

К ВОПРОСУ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН ПО ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ С 1958 ПО 2004 Г.

**С.А. МАЛЬЦЕВА, А.В. ВАЖЕНИН, Л.П. КУКЛЕНКО, Т.В. КУКЛЕНКО,
И.В. УДОВИЧЕНКО, Д.Н. БУЛЫНСКИЙ**

*Челябинский областной онкологический диспансер – Уральская клиническая база ФГУ
«Российский научный центр рентгенорадиологии» Росздрава
Проблемная научно-исследовательская лаборатория
«Радиационная онкология и ангиология» ЮУНЦ РАМН*

Рак молочной железы (РМЖ) у мужчин встречается редко. Ежегодно в России от рака молочной железы умирает около 260 лиц мужского пола. В структуре заболеваемости у мужчин злокачественными новообразованиями РМЖ составляет 0,17 %.

Проведена ретроспективная оценка заболеваемости РМЖ у мужчин, получавших лечение на базе Челябинского областного онкологического диспансера с 1958 по 2004 г. Всего за этот период заболело по Челябинской области 58 мужчин. У 34 больных диагноз был подтвержден гистологическим исследованием, а в 24 случаях – цитологическим.

По заболеваемости РМЖ лидирует Челябинск – 45 %, на втором месте Магнитогорск – 9 %, на третьем – Усть-Катав и Верхний Уфалей – 5 %. Заболеваемость в Сатке, Троицке, Бредах, Коркино, Миассе и Чесменском районе составляет 3,5 %, наименьшая заболеваемость в Карабаше, Арагайше, Чебаркуле, Пласте, Копейске, Каргалах, Кунашукском и Сосновском районах, а также в Вишневогорске – 2,5 %. Возраст пациентов колебался от 35 до 78 лет. Средний возраст мужчин, страдающих РМЖ, составил – 55,5 лет. Пик заболеваемости приходится на шестую декаду жизни. Этиология РМЖ у мужчин не изучена. На фоне гинекомастии опухоль возникла у 3 % больных. Травму в анамнезе отметило 5 % пациентов. В 73 %

случаев наблюдались диффузные изменения печени, а у 68 % пациентов был хронический простатит. Наиболее типичными симптомами РМЖ у мужчин являлись: наличие опухолевого узла в молочной железе, изъязвление кожи над опухолью, выделения из соска, боль в молочной железе. Как правило, мужчины с подозрением на РМЖ обращались за помощью довольно поздно: I стадии выявлена у 12 % больных, II – у 40 %, III – у 31 %, IV – у 17 %. В момент первого обращения большинство больных имели опухоль размерами не менее 3–3,5 см. При этом у 53 % больных уже имелось метастатическое поражение регионарных коллекторов, а в 17 % случаев были выявлены и отдаленные метастазы. Инфильтрирующий протоковый рак составляет 31 %, аденокарцинома – 15 %, рак Педжета – 5 %, дольковый рак – 3 %, остальные – особые гистологические формы. Часто опухоль метастазировала в легкие – 56 %, в надключичные лимфоузлы – 20 %, в кости – 19 %, в другие органы и ткани – 5 %. Лечение РМЖ включало хирургический, лучевой и лекарственные методы. Оперативный метод был применен у 10 % больных. Комбинированный метод с неoadьювантным курсом дистанционной лучевой терапии проводился у 19 % больных. Системное воздействие сочеталось с оперативным лечением в 12 % случаев: НАПХТ – 9 %, АПХТ – 3 %. Сочетание всех трех методов было применено