

2000 по 2006 г., которым выполнена органосохраняющая операция. Средний возраст составил 39 лет. Отдаленные результаты оценивались по функции выживания при помощи программы StatSoft v.6 for Windows.

Результаты. У всех пациенток диагноз рака молочной железы был верифицирован. Наиболее часто встречались дольковая и протоковая карциномы. Карцинома первой степени злокачественности определена в 20 %, второй – в 70 %, третьей степени – в 10 % случаев. Распределение по стадиям было следующим: $T_1N_0M_0$ – 14,3 %, $T_2N_0M_0$ – 23,8 %, $T_1N_1M_0$ – 14,3 %, $T_2N_1M_0$ – 47,6 %. Таким образом, в 61,9 % отмечалось метастатическое поражение лимфоузлов.

В нашем исследовании показаниями к органосохраняющему лечению были следующие: размер опухоли менее 3 см, локализация в верхне-наружном квадранте, отсутствие мультицентричного роста (оценивалось по маммографии). При выполнении расширенной секторальной резекции обязательно выполнялось срочное гистологическое исследование опухоли и гистологический контроль «чистоты краев операционной раны». Основным методом лечения было комплексное – 66,7 %, хирургическое лечение получили 10 % женщин, комбинированное – 23,3 %. В послеоперационном периоде гнойно-воспалительных осложнений, летальности не зарегистрировано. В ряде случаев были явления лимфорреи, купированные с помощью пункций. В отдаленном периоде наблюдали следующие осложнения: постлучевой эпителиит в 3 случаях (17,6 %), купированный

мазевым лечением, лимфостаз верхней конечности в 1 случае (5,8 %). Время наблюдения за пациентками составило от 216 дней до 6 лет. Выбыло из исследования двое в связи с переездом на другое место жительства, остальные наблюдаются по настоящее время. За время наблюдения мы не имели случаев местных рецидивов и летальности. Актуарная 5-летняя выживаемость вычислялась по методу Каплана-Мейера и составила 90,48 %.

С 2005 г. нами проведено исследование по возможности верификации непальпируемых опухолей молочных желез с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем УЗИ после предварительного маммографического скрининга. Общее количество случаев 69, в 5 из них – подтвердился злокачественный рост, в 1 – цистаденопапиллома, в 10 – липома, в 8 – фиброаденома, в остальных опухолевого роста не обнаружено.

Выводы. Органосохраняющее хирургическое лечение рака молочной железы (при соблюдении соответствующих правил отбора) не уступает по эффективности более широким оперативным вмешательствам, но имеет очевидные преимущества перед ними, так как не сопровождается выраженным косметическим дефектом и эстетическими потерями. Использование маммографического скрининга с тонкоигольной аспирационной биопсией под контролем УЗИ позволяет диагностировать ранние стадии рака молочной железы, что улучшает отдаленные результаты лечения с применением органосохраняющих хирургических вмешательств.

ВЗАИМОСВЯЗЬ СОМАТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА p53 У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.В. Денисов, Е.А. Малиновская, Е.Ю. Гарбуков, Н.Н. Бабышкина,
Н.В. Литвяков

ГУ «НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН», г. Томск

Актуальность. При возникновении онкологических заболеваний важную роль играют функционально-значимые полиморфизмы ключевых генов, вовлеченных в процессы за-

программированной клеточной гибели (апоптоза), репарации и контроля клеточного цикла. Наиболее известным и хорошо изученным геном, относящимся к данной группе, является

онкосупрессор p53, в кодирующей области которого обнаружен функциональный полиморфизм (Arg72Pro). Эти формы белка p53 отличаются способностью связывать компоненты транскрипционного аппарата клетки, активировать транскрипцию, запускать программу апоптоза, физически взаимодействовать с белком p73, а также репрессировать трансформацию первичных клеток. В 50–60 % злокачественных опухолей встречаются мутации гена p53, которые могут приводить к инактивации способности белка p53 тормозить пролиферацию и индуцировать апоптоз. Широкий паттерн таких мутаций (делеции, инсерции, точковые замены) ассоциирован с неблагоприятным прогнозом и плохим исходом заболевания. При злокачественных новообразованиях различных локализаций показана селекция Arg аллеля в опухолевой ткани, ассоциированная с высокой частотой соматических мутаций в гене p53, что взаимосвязано с более агрессивным течением заболевания (Vonafe M. et al., 2003). Однако остается не ясной популяционная специфичность этого явления и механизмы ассоциированности мутаций p53 с полиморфизмом при конкретной локализации.

Целью работы явилось исследование взаимосвязи полиморфизма и соматических мутаций гена p53 в крови и опухолевой ткани при раке молочной железы (РМЖ).

Материал и методы. Проанализированы образцы ДНК из крови (n=110) и из опухоли (n=46) больных РМЖ. Оценку полиморфизма 72 кодона гена p53 проводили с помощью ПЦР-ПДРФ (Ara S. et al., 1990). Скрининг соматических мутаций 7-го и 8-го экзонов гена p53 осуществляли с помощью метода ПЦР-SSCP (Бартновский А.Э. и др., 2003). Для проверки гипотезы о значимости различий между исследуемыми группами использовали критерий χ^2 (при значении абсолютных частот больше 10) и критерий Фишера (при значении абсолютных частот меньше 5). Для отклонения нулевой гипотезы (отсутствие различий) принимали уровни статистической значимости $p \leq 0,05$.

Результаты. В опухолевой ткани больных РМЖ по сравнению с кровью нами было обнаружено повышение частоты Arg/Arg генотипа (63,1 % и 49,0 % соответственно; различия недостоверны ввиду малочисленности исследуемой выборки) и уменьшение частоты гетерозигот

(Arg/Pro→Arg/Arg; 37,3%→21,7%; $p=0,059$). Можно полагать, что в опухолевой ткани происходит преимущественный отбор клеток с генотипом Arg/Arg. Причиной наблюдаемого, вероятно, служит явление потери гетерозиготности, которое приводит к отбору более «благоприятного» для опухоли аллеля, который часто ассоциируется с прогрессией опухоли (Willers H. et al., 2000). Обнаруженная частота мутаций в 7-м (18,6 %) и 8-м (50,0 %) экзонах согласуется с литературными данными (Dimitrakakis C. et al., 2002), хотя частота мутирования 7 экзона несколько меньше, что скорей всего объясняется специфической амплификацией необходимого фрагмента. При исследовании взаимосвязи полиморфных генотипов с соматическими мутациями нами было показано, что у больных с нормальным статусом 7 экзона гена p53 в опухоли статистически значимо повышена частота Arg аллеля (0,84; $p=0,0005$) и Arg/Arg генотипа (74,3 %; $F=0,059$) по сравнению с пациентками, несущими мутации в данном экзоне (0,44; 37,5 % соответственно). Напротив, при сравнении с пациентками, имеющими нормальный статус гена p53 по 7-му экзону в опухоли, у больных с мутантным 7-м экзоном частота Pro аллеля и Pro/Pro генотипа увеличена (0,16→0,56, $p=0,0005$; 5,7%→50,0%, $F=0,007$ соответственно). Распределение полиморфных генотипов не отличается у пациентов с нормальным и мутантным 8-м экзоном гена p53 в опухоли. В 5 из 46 случаев обнаружены мутации гена p53 в обоих экзонах, причем Pro/Pro генотип трижды был ассоциирован с «двойными» мутациями. Вероятный механизм наблюдаемого заключается в преимущественном «выключении» Pro белка p53, который менее «благоприятен» для опухоли, при помощи соматических мутаций.

Выводы. Таким образом, в опухолевой ткани показан отбор опухолевых клеток с генотипом Arg/Arg. Высокая частота Arg аллеля и Arg/Arg генотипа ассоциируется с отсутствием мутаций в 7-м экзоне гена p53. Показана ассоциация Pro/Pro генотипа с высокой частотой мутаций в 7-м экзоне и с «двойными мутациями». Вероятно, в опухолевых клетках происходит преимущественная и селективная инактивация специфических форм белка-онкосупрессора P53 соматическими мутациями, что, в конце концов, может привести к более тяжелому и агрессивному течению заболевания.