

Авдалян А.М.¹, Климачев В.В.², Бобров И.П.²,
Лазарев А.Ф.¹, Лушникова Е.Л.³, Непомнящих Л.М.³

АМПЛИФИКАЦИЯ ГЕНА *HER2/NEU* ПРИ ЛЕЙОМИОСАРКОМЕ ТЕЛА МАТКИ: ВСТРЕЧАЕМОСТЬ, КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, СВЯЗЬ С ПРОГНОЗОМ

¹Алтайский филиал ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина», г. Барнаул, Россия; ²ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул, Россия; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт региональной патологии и патоморфологии», г. Новосибирск, Россия

В настоящее время практически постулированы закономерности течения злокачественных новообразований ряда локализаций с амплификацией *HER2*. Амплификация гена *HER2* частое событие в инвазивном раке молочной железы, связанное с плохим прогнозом, резистентностью к гормонотерапии и ответом опухоли на терапию *HER2* моноклональными антителами. Амплификация гена *HER2* найдена также и при злокачественных опухолях желудка, толстой кишки, легких, что открывает возможность таргетной терапии опухолей этих локализаций. С точки зрения статуса гена *HER2* при лейомиосаркоме тела матки (ЛМС) в мировой литературе практически нет никаких данных ни о встречаемости, ни о взаимосвязи с биомолекулярными параметрами и прогнозом. Целью нашего исследования было выявление факта амплификации гена *HER2* в ЛМС тела матки и, при наличии таковой, выявление связи с другими биомолекулярными параметрами и прогнозом. В исследование вошли 44 больных ЛМС тела матки с известным прогнозом (ретроспективно – 34 случая, проспективно – 10 за период 1996 – 2012 гг.). Для оценки статуса гена, минуя выявление экспрессии белка, проводили гибридизацию *in situ* в автоматизированном стейнере Ventana. Было выявлено, что амплификация гена встречается относительно часто – в 29,5% (13 случаев). Были выявлены интересные особенности амплификации гена в клеточном пуле ЛМС: наиболее часто наличие амплификации встречается в анаплазированной компоненте опухолевых клеток. Из 13 случаев в 5 обнаружена нормосомия, в 8 – гиподисомия. Следует отметить, что нормосомия в гладкомышечной клетке нечастое событие, и в неизмененном миометрии гиподисомия встречалась в 100% случаев, а в клетках ЛМС с наличием или без амплификации нормосомия встретилась в 15 случаях, гиподисомия – в 28, а полисомия (возможно неистинная) – всего в 1. При сопоставлении наличия амплификации гена с клинико-морфологическими параметрами ЛМС не было выявлено значимых корреляций со стадией процесса, наличием рецидивирования/метастазирования, степенью злокачественности (критерии FNCLCC), размером опухоли ($r < 0,3$). С точки зрения корреляции амплификации с биомолекулярными параметрами (в том числе связанными с системами апоптоза и пролиферации) не было выявлено взаимосвязи с общим количеством аргирофильных белков обла-

сти ядрышкового организатора, рецепторным статусом, индексом пролиферативной активности по экспрессии Ki-67, экспрессией Bcl2, p53, и нуклеофосмином. В то же время была обнаружена корреляция с экспрессией Topoisomerase IIa ($r=0,42$), наличием ядерной транслокации HSP70 ($r=0,42$). Наличие амплификации в клетках ЛМС было взаимосвязано с 10-летней выживаемостью ($r=0,37$): в группе долгоживущих амплификация гена выявлена в 16% случаев ($n=4$), а в группе с неблагоприятным течением – в 47,4% ($n=9$). Таким образом, результаты работы показали, что амплификация гена *HER2* может быть одним из важных ключевых событий в прогрессии ЛМС. Одновременно этот факт может стать одним из направлений в изучении способов таргетной терапии у больных этой локализацией.

Авдалян А.М.¹, Кобяков Д.С.², Лазарев А.Ф.¹,
Бычкова Е.Ю.¹, Лушникова Е.Л.³, Непомнящих Л.М.³

ЭКСПРЕССИЯ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА (P53, BCL-2, BAX) И ПРОЛИФЕРАЦИИ (KI-67, ТОПОИЗОМЕРАЗЫ IIa, AG-ЯОП-БЕЛКОВ) В НОРМЕ И ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

¹Алтайский филиал ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина», г. Барнаул, Россия; ²Бюджетное учреждение «Когалымская городская больница», г. Когалым, Россия; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт региональной патологии и патоморфологии», г. Новосибирск, Россия

Цель – исследовать маркеры апоптоза (p53, bcl-2 и bax) и пролиферации (Ki-67, топоизомеразы IIa (ТопоIIa) и аргирофильных белков ядрышкообразующих районов (Ag-ЯОП-белков) во взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ) и в норме.

Материал и методы. Исследованы 237 операционных материалов НМКРЛ, средний возраст больных – 59 лет, 203 мужчины и 34 женщины. Патогистологическая характеристика опухолей определена согласно классификации TNM 7-го пересмотра. Также исследованы кусочки нормального легкого в 10 случаях. После стандартной проводки приготовлены гистологические срезы толщиной 4 мкм. Иммуногистохимическим методом окрашивали на Ki-67 (клон MIB-1), ТопоIIa (клон JS5B4), p53 (клон DO-7), bcl-2 (клон 124) и bax (клон SP47) и определяли индекс метки (ИМ). Для изучения Ag-ЯОП-белков срезы окрашивали азотнокислым серебром по одностадийной методике. Определяли индекс площади (ИП) Ag-ЯОП-белков в мкм² в 100 клетках. Компьютерный анализ изображений проводили в программе ImageJ 1.42. Статистический анализ проведен в Statistica 6.0. Применяли U-тест Манна-Уитни, критерий Фишера, коэффициент Спирмена. Достоверность оценивали при $p < 0,05$.

Результаты. В ядрах клеток патологически неизмененного эпителия альвеол отсутствовала экспрессия p53, bcl-2 и bax, ИМ Ki-67 и ТопоIIa составил ме-

нее 1%, ИП Ag-ЯОР-белков – $1,31 \pm 0,20$. В эпителии бронхов отсутствовали p53-положительные клетки, bcl-2-положительные клетки определялись только в базальном слое, бах-положительные клетки – во всех слоях; ИМ Ki-67 составил 4 (1–8)%, ИМ ТороПа – менее 1%, ИП Ag-ЯОР-белков – $1,85 \pm 0,24$. При НМКРЛ положительная экспрессия p53 составила 104 (44%) случая, bcl-2 – 43 (18%) случая и бах – 130 (55%) случаев; ИМ Ki-67 составил 25 (18–42)%, ИМ ТороПа – 19 (12 – 27)% и ИП Ag-ЯОР-белков – $6,52 \pm 1,66$. При НМКРЛ наблюдалось снижение экспрессии бах и повышение экспрессии p53, bcl-2, ИМ Ki-67, ИМ ТороПа и ИП Ag-ЯОР-белков по сравнению с нормальным легким ($p < 0,001$). Найдена корреляция ($p < 0,05$) экспрессии p53, bcl-2 и бах с клинико-морфологическими параметрами НМКРЛ: ИМ bcl-2 и p53 выше при плоскоклеточном раке, ИМ бах выше при аденокарциноме и у женщин, ИМ bcl-2 выше при N0 и I стадии. Отсутствовала корреляция между маркерами апоптоза p53, bcl-2 и бах. В НМКРЛ ИМ Ki-67 и ТороПа имели различия в группах и коррелировали с полом, наибольшим размером опухоли, гистогенезом и дифференцировкой ($p < 0,01$). ИП Ag-ЯОР-белков имел различия в группах и коррелировал с полом, показателем T, наибольшим размером опухоли, показателем N, стадией заболевания, гистогенезом и дифференцировкой ($p < 0,001$). В НМКРЛ найдена корреляция между маркерами пролиферации – ИП Ag-ЯОР-белков, ИМ Ki-67 и ИМ ТороПа ($p < 0,001$). Найдено увеличение пролиферации при положительной экспрессии p53. При положительной экспрессии bcl-2 уменьшается ИП Ag-ЯОР-белков, бах – ИМ Ki-67 и ТороПа. В НМКРЛ найдена статистически значимая корреляция между маркерами апоптоза (p53, bcl-2 и бах) и пролиферации (Ki-67, ТороПа и Ag-ЯОР-белков): между ИП Ag-ЯОР-белков и p53, bcl-2; между ИМ Ki-67 и p53, бах; между ИМ ТороПа и p53, бах.

Заключение. При НМКРЛ по сравнению с нормой изменяется экспрессия маркеров апоптоза и пролиферации. Экспрессия маркеров апоптоза и пролиферации взаимосвязана с полом и клинико-морфологическими параметрами НМКРЛ. При НМКРЛ экспрессия маркеров апоптоза взаимосвязана с пролиферацией.

Апсаликов Б.А., Манамбаева З.А., Мусульманова М.А., Оспанов Е.А., Кудайбергенова А.С.

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА В РАЗВИТИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЛИЦ, РОЖДЕННЫХ ОТ ОБЛУЧЕННЫХ РОДИТЕЛЕЙ, НА ПРИМЕРЕ НАСЕЛЕНИЯ СЕМЕЙСКОГО РЕГИОНА

Государственный медицинский университет города Семей, г. Семей, Республика Казахстан

Рак молочной железы (РМЖ) в течение последних десятилетий занимает одно из первых ранговых мест, а в настоящее время является наиболее рас-

пространенным в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женщин. Ситуация усложняется также тем, что значительная часть нововыявленных случаев РМЖ, особенно в условиях здравоохранения развивающихся стран, относятся к поздним неоперабельным стадиям, а большинство остальных, даже при возможности радикального лечения требуют проведения обширных и травматичных вмешательств.

В процессе настоящего исследования нами на базе Регионального онкологического диспансера г. Семей и в Научно-исследовательском институте радиационной медицины и экологии были определены распространенность, прогностические и клинические взаимосвязи генов – предикторов РМЖ в зоне радиозоологического неблагополучия Семейского региона. Изучены динамика и уровень заболеваемости РМЖ и его отдельными формами в популяции Семейского региона в сравнительном аспекте с данными национальной статистики и региональным контролем в период 2009–2015 гг.

Исследованы зависимости уровня заболеваемости РМЖ от возрастных характеристик и дозы непосредственного облучения и облучения родителей. Изучены связи полиморфных вариантов генов *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53* и их сочетаний с частотой РМЖ у облученных и женщин, рожденных от облученных родителей. Более того, проведен сравнительный анализ течения РМЖ у женщин с наличием и отсутствием маркеров генетической предрасположенности.

Материал и методы. Исследование проведено методом случай – контроль в период с 2009 по 2015 г. соответственно протоколу. Морфологические (цитологические и гистологические) исследования, выделение ДНК из опухолевой ткани с последующим глубоким секвенированием. Исследование генов *BRCA1* (*HBCX17* с.6033_6034del, p.(Ser2012GlnfsTer5); *HBCX10* с.9106C>T, p.(Gln3036Ter)), *BRCA2* (с.2957delA, p.(Asn986IlefsTer14) (heterozygote), *HCC1937 BRCA1* с.5266dupC p.(Gln1756ProfsTer74) (homozygote) and *BT474 BRCA2* с.9281C>A p.(Ser3094Ter) (heterozygote)), *TP53* (Ex4+119 G>C, Arg72Pro, rs1042522), *IVS3* 16 bp, rs17878362), *IVS6+62 G>A*, rs1625895). В исследовании приняли участие 120 женщин с подтвержденным диагнозом РМЖ, непосредственно проживавших на территориях, подвергавшихся контаминации радионуклидами, и рожденных от облученных родителей; 60 женщин больных РМЖ, не имевших радиационного анамнеза, в том числе семейного, 60 женщин без РМЖ, облученных или рожденных от облученных родителей; 60 женщин без РМЖ, не имеющих радиационного анамнеза.

Полученные результаты предопределяют клинико-генетическую характеристику риска развития РМЖ среди женщин, рожденных от родителей подвергавшихся радиационному воздействию, проживавших на территории Семипалатинского ядерного полигона, и оценку взаимосвязи наличия маркеров генетической предрасположенности к РМЖ и их сочетаний с клиническим течением у больных, пролеченных с использованием различных подходов (хирургических и специфической противоопухолевой терапии). Разработан алгоритм по определению предрасположенности к развитию РМЖ у женщин, рожденных от облученных родителей.