

радиационные изменения развиваются в течение 3 лет, однако имеются сообщения об их присутствии и через 20 лет (Титмушш Э., Адамс К., 2009).

Под действием облучения тканей изменения наблюдаются как в клетках опухоли, так и в неизменных клетках. При исследовании цитологических препаратов женщин, пришедших на контрольный осмотр в различные сроки после лучевой терапии, большое значение имеет обнаружение клеточных элементов, свидетельствующих о продолжающемся росте опухоли или нечувствительности клеток рака к радиации. В некоторых случаях дифференциальный диагноз клеточных изменений при лучевом патоморфозе и рецидиве рака затруднен.

Цель исследования – изучить клеточные изменения в мазках с шейки матки после лучевой терапии для дифференциальной диагностики лучевого патоморфоза и рецидива рака.

Материал и методы. Оценены результаты цитологической диагностики больных с признаками лучевого патоморфоза и дифференцирования с рецидивом рака шейки матки у 318 пациенток, проходивших обследование и лечение в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» в 2012–2014 гг. Полученный при осмотре женщин клеточный материал с шейки матки окрашивали по методу Паппенгейма. Изучали изменения в клетках опухоли и в клетках нормальных тканей. Полученные результаты были уточнены с данными о лечении в канцер-регистре диспансера.

Результаты исследования. Плоскоклеточный рак был диагностирован у 223 (70,2%) женщин, аденокарцинома – у 95 (29,8%).

Изменения эпителия при лучевой терапии у 304 (95,6%) женщин, расцененные как лучевой патоморфоз, отмечены при контрольном осмотре женщин в различные сроки после лечения: от 8 мес до 15 лет. При ретроспективном осмотре препаратов изменения эпителия при лучевой терапии происходят на фоне большого количества элементов воспаления, преобладают нейтрофильные гранулоциты, гистиоциты и многоядерные клетки типа клеток инородного тела. Изменения в клетках опухоли характеризуются вакуолизацией ядра и цитоплазмы, пикнозом, лизисом и рексисом ядра, наличием «голых» ядер, клеточных фрагментов. Наиболее отчетливые изменения наблюдаются в ядре. Клетки становятся многоядерными с выраженным полиморфизмом, которые можно назвать «лучевыми гигантами».

Независимо от формы рака в цитологических препаратах после лучевой терапии наблюдаются дистрофические изменения в клетках. При изменении клеток плоскоклеточного рака при лучевой терапии сохраняются признаки ороговения цитоплазмы, нарастает количество гигантских многоядерных клеток. Для аденокарциномы изменения при лучевой терапии менее выражены. В клетках сохранившихся комплексов аденокарциномы нарастает ядерный полиморфизм, выражена вакуолизация ядер и цитоплазмы, наблюдается пикноз ядер.

В клетках плоского эпителия в отличие от злокачественных элементов происходит увеличение и ядра, и цитоплазмы в одинаковой пропорции, ядерно-цитоплазматическое соотношение остается неизменным.

Изменения эпителия при лучевой терапии у 14 (4,4%) женщин при контрольном осмотре вызывали затруднения в определении процесса: при цитологическом диагнозе дифференцировали лучевой патоморфоз и рецидив рака. У 4 из них при повторном заборе материала на исследование дифференциальный диагноз расценен в пользу лучевого патоморфоза. С учетом изученной информации остальные 10 из 14 пациенток продолжили лучевую терапию в сроки после первичного лечения от 8 мес до 11 лет. Клеточные элементы, свидетельствующие о продолжающемся росте опухоли, состояли из отдельных клеток и комплексов с крупными округлыми ядрами, четким ядерным краем, равномерным мелкопетлистым хроматином, резко базофильной цитоплазмой.

Выводы

1. Изменения эпителия при лучевой терапии женщин, расцененные как лучевой патоморфоз, по нашим данным наблюдаются в сроки от 8 мес до 15 лет.

2. Изменения в клетках опухоли при лучевом патоморфозе характеризуются вакуолизацией ядра и цитоплазмы, пикнозом, лизисом и рексисом ядра, наличием «голых» ядер и «лучевыми гигантами».

3. Трудности дифференциальной диагностики при цитологическом диагнозе лучевого патоморфоза и рецидива рака возникали у 4,4% пациенток.

4. Для рецидива рака характерны комплексы клеток с крупными округлыми ядрами, четким ядерным краем, равномерным мелкопетлистым хроматином, резко базофильной цитоплазмой.

5. Клеточные изменения при аденокарциноме при лучевой терапии менее выражены, чем при плоскоклеточном раке.

Иванов А.А.¹, Пупкова Е.Э.¹, Авдалян А.М.^{1,2}, Гервальд В.Я.², Рагулина В.Д.², Лазарев А.Ф.^{1,2}

ЧАСТОТА МУТАЦИИ 1100DELС В ГЕНЕ *CHEK2* У ЧЛЕНОВ «РАКОВЫХ» СЕМЕЙ АЛТАЙСКОГО КРАЯ

¹КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», ²Алтайский филиал ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина», г. Барнаул, Россия

За последние десятилетия во всем мире отмечено увеличение роста заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) и раком яичника (РЯ). Генетическая предрасположенность является одним из главных факторов риска развития данных опухолей. На сегодняшний день широко используются молекулярно-генетические исследования для определения мутаций в высоко пенетрантных генах *BRCA1* и *BRCA2*. В литературе достаточно обширно описана встречаемость данных мутаций, и она вариабельна в различных популяциях. Наследственные формы РМЖ и РЯ могут быть также связаны с мутациями в других генах *CHEK2*, *TP53*, *PALB2*, *MLN1*, *MSH2*, *PTE*, *ATM*, *NBN*, *BRIP1* и др.

Ген *CHEK2* (checkpoint kinase 2) кодирует протеинкиназу, активирующуюся в ответ на поврежденные молекулы ДНК, и играет важную роль в кон-

троле входа клетки в митоз и процессе репарации двухцепочечных разрывов ДНК. Наследственная мутация 1100delC в гене *CHEK2* приводят к синтезу белка с нарушенной функцией. *CHEK2* 1100delC также ассоциирована с повышенным риском опухолей других локализаций (яичника, предстательной железы, толстой кишки, желудка). Ген *CHEK2* является среднепенетрантным, повреждение этого гена увеличивает риск возникновения РМЖ до 5 раз. *CHEK2* 1100delC может встречаться в «раковых семьях» с отсутствием генетических дефектов генов *BRCA1* и *BRCA2*. Среди здоровых женщин аллель 1100delC в гене *CHEK2* встречается чаще, чем мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*, но из-за менее выраженной пенетрантности аллеля 1100delC частота обнаружения данного повреждения среди пациенток с РМЖ ниже, чем мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Частота встречаемости 1100delC в гене *CHEK2* составляет 0,2–1,5% у жителей Европы и Северной Америки. Встречаемость данной мутации на Северо-Западе РФ составляет: 0,7% у здоровых женщин, 3% при РМЖ и 5% у пациенток с РМЖ «высокого риска».

Целью нашего исследования была оценка частоты мутации 1100delC гена *CHEK2* у онкологических больных и здоровых членов «раковых» семей в Алтайском крае.

Материал и методы. В исследование включено 584 человека. Из них 1-я группа – больные с опухолями разных локализаций – 300 пациентов, рак яичника – 24, рак молочной железы – 231, рак предстательной железы – 27, колоректальный рак – 18. 2-я группа – 284 человека – онкологически здоровые на момент обследования и члены «раковых семей». Возраст и пол при проведении исследования не учитывался. Материалом для молекулярно-генетического исследования послужила кровь. ДНК из крови выделяли с помощью автоматической станции для выделения нуклеиновых кислот и белков QIAcube набором QIAamp DNA Mini Kit. Наследуемую мутацию 1100delC в гене *CHEK2* выявляли методом ПЦР в режиме реального времени по рекомендованным протоколам.

Результаты. В 1-й группе, среди больных опухолями разных локализаций, мутация обнаружена у 1 больной РМЖ. Во 2-й группе мутация обнаружена в 1 наблюдении у здорового члена «раковой семьи». В результате встречаемость данной мутации составила по 0,4% у больных РМЖ и членов «раковых семей». В группе онкологически здоровых обследуемых, не относящихся к членам «раковых семей», мутация не обнаружена.

Заключение. Таким образом, возможность современных исследований позволяет обеспечить генетический скрининг выявления мутантного статуса *CHEK2* для обнаружения наследственной предрасположенности к злокачественным новообразованиям. Однако в связи с низкой частотой встречаемости носительства мутации 1100delC гена *CHEK2* в Алтайском крае, а также средней пенетрантности вопрос о целесообразности включения данного исследования в диагностическую панель при наследственных формах РМЖ и рака других локализаций остается открытым.

Комарова Л.Е.

СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ МАММОГРАФИЧЕСКОГО СКРИНИНГА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», г. Москва, Россия

Эффективность использования маммографии в качестве основного теста в скрининговых программах проверена во многих рандомизированных исследованиях, проведенных в разных странах мира. Разработка модели скрининга рака молочной железы (РМЖ) основывалась на том, что значительная доля выявляемых опухолей – это инвазивный рак в ранней стадии. Ключевым моментом скрининга является выявление заболевания на такой ранней стадии, когда последующее лечение может изменить прогноз и дальнейшее клиническое течение. Наряду с несомненной пользой маммографии, заключающейся в конечном итоге в снижении смертности от РМЖ, имеются и некоторые проблемы, такие как гипердиагностика, ложноположительные заключения, гиперлечение выявленных образований. Проблема гипердиагностики в результате маммографического скрининга является продолжением дискуссии о пользе и неблагоприятных сторонах популяционного скрининга. Понятие гипердиагностики определяется как выявление образований, которые не повлекут за собой развитие заболевания или проявление симптомов. По данным Скандинавского центра Кохрейна в Копенгагене, один случай рака из трех, выявленных при популяционном скрининге, можно рассматривать как гипердиагностику. Вторая угроза для женщин – это лечение безобидных образований, которые без скрининга не были бы обнаружены. И третья угроза – это ложноположительная диагностика. В Канадской программе в результате маммографического скрининга было отмечено 7–10% ложноположительных заключений у женщин 40–49 лет и 4,5–8% в группе женщин 50–59 лет. При изучении различий в оценке кумулятивного риска ложноположительных результатов скрининга в различных центрах Норвегии было показано, что этот показатель варьирует от 10,7% (95% CI: 9,4–12,0%) до 41,5% (95% CI: 34,1–48,9%). Отношение наиболее высокого показателя к более низкому составило 3,9 (95% CI: 3,7–4,0). По данным проводимых программ скрининга в Швеции, повторные вызовы для уточняющих диагностических обследований у молодых женщин составили от 4 до 6% и от 0,2 до 0,9% из них были направлены на биопсию. По результатам анализа одна из пяти женщин, приглашенных на скрининг, получает ложноположительное заключение, участвуя в скрининге свыше 20 лет и более, 28 тыс. женщин ежегодно испытывают такое вмешательство, как ненужные биопсии. За годы внедрения популяционного маммографического скрининга методы и возможности лечения РМЖ претерпели существенные положительные изменения, и этот