

*И.А. Мамичев, Т.А. Богуш, Е.А. Дудко,
С.А. Калюжный, О.М. Рябинина, А.Н. Гришанина,
Б.Е. Полоцкий, М.М. Давыдов*

ЭКСПРЕССИЯ БЕТА-III ТУБУЛИНА В ТКАНИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА И ОКРУЖАЮЩЕЙ НОРМАЛЬНОЙ ТКАНИ ЛЕГКОГО

*ФГБУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
Москва*

Введение. Бета-III тубулин (TUBB3) является одной из 7 изоформ структурного белка микротрубочек бета-тубулина, экспрессия которых характерна для всех позвоночных. Данный белок не встречается в большинстве здоровых тканей организма, за исключением нейронов, эмбриональных тканей и клеток Сертоли, но зачастую регистрируется в солидных опухолях, где его экспрессию обычно связывают с неблагоприятным прогнозом и устойчивостью к терапии препаратами платины и таксанами.

Цель исследования. Авторы предположили, что TUBB3 может экспрессироваться не только в первичном опухолевом узле, но и далеко за его пределами. Для проверки этой гипотезы был проведен анализ содержания TUBB3 в тканях немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), а также в морфологически нормальных тканях легкого, находящихся на разном отдалении от первичного опухолевого узла в пределах одной доли.

Материалы и методы. Всего было проанализировано 87 хирургических биопсийных образцов тканей 35 пациентов с НМРЛ. Образцы переводили в одноклеточную суспензию, инкубировали с первичными (ab7751) антителами в течение ночи и затем 1,5 ч с вторичными (ab98729) антителами, конъюгированными с DyLight650. Анализ флуоресценции проводили методом проточной цитофлуориметрии. Количественную обработку данных выполняли с помощью программы FlowJo. Уровень экспрессии TUBB3 (количество специфически окрашенных клеток относительно показателя при инкубации с вторичными антителами) анализировали с помощью статистического критерия Колмогорова–Смирнова.

Результаты. 1. Во всех случаях экспрессия TUBB3 в ткани НМРЛ превышала экспрессию этого белка в окружающей морфологически нормальной ткани легкого. 2. Экспрессия TUBB3 выше порогового уровня (15 % окрашенных клеток) выявлена в 86 % опухолей (от 16 до 62 %, среднее значение – $39,9 \pm 9,5$ %). 3. В морфологически нормальной ткани легкого TUBB3 детектируется в 57 % опухолей (от 16 до 39 %, среднее значение – $25,4 \pm 6,7$ %). 4. Уровень экспрессии TUBB3 не зависел от удаленности исследуемого участка от первичного опухолевого узла ($22,4 \pm 6,6$ и $22,8 \pm 6,0$ % для прилежащей и отдаленной ткани соответственно; $p > 0,05$).

Заключение. 1. С учетом имеющихся данных о тканеспецифической экспрессии TUBB3 его появление в морфологически нормальной ткани легкого может быть как следствием расселения клеток из первичной опухоли, так и свидетельством наличия множественных фокусов трансформированных клеток по всей доле легкого – возможных предшественников первичного опухолевого узла. 2. Выявление TUBB3 в нормальной ткани, окружающей очаг НМРЛ, может являться маркером, уточняющим тактику адьюван-

ной терапии, особенно на начальных стадиях этого заболевания.

Работа поддержана РФФИ (гранты № 15-04-06991-а и № 16-34-01049 мол-а).

А.А. Маркович, Г.С. Емельянова, А.Г. Маргарян ПРИМЕНЕНИЕ АНАЛОГОВ СОМАТОСТАТИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННЫМИ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

*ФГБУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;
ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава
России, Москва*

Введение. Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – гетерогенная группа редких, медленно растущих новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток. Часть НЭО способны секретировать биологически активные вещества/гормоны, такие как серотонин, инсулин, гастрин, адренкортикотропный гормон, глюкагон и др., что приводит к возникновению разнообразных симптомов и синдромов. Все пациенты с продуцирующими НЭО нуждаются в длительном применении аналогов соматостатина (АС), которые являются антисекреторными препаратами и используются для системной терапии карциноидного и других синдромов. На основании мультицентровых международных рандомизированных исследований PROMID и CLARINET была доказана антипролиферативная активность АС и отменены ранее действовавшие ограничения по использованию препаратов только для симптоматической терапии. Отечественные пролонгированные формы АС, такие как Октреотид-Депо™ (ЗАО «Фарм-синтез») и Октреотид ЛОНГ™ (ЗАО «Ф-синтез»), получили широкое распространение в практике онкологов. По данным клинических исследований, препараты имеют благоприятный профиль токсичности, сопоставимый с зарубежным аналогом Сандостатином ЛАР™. Практикуется индивидуальный подбор доз препаратов для длительного применения и тактика повышения доз для преодоления тахифилаксии. Пролонгированные АС могут применяться в монотерапии и совместно с α -интерферонами (ФН), химиотерапией, таргетной терапией.

Цель исследования – изучить эффективность, токсичность и отдаленные результаты лечения больных высокодифференцированными распространенными НЭО с применением отечественных АС.

Материалы и методы. Лечение отечественными АС получали 25 больных: Октреотид-Депо™ – 15, Октреотид ЛОНГ™ – 10; женщины – 18 (72 %), мужчины – 7 (28 %); средний возраст 57 лет (19–74 года). Grade: G1–5 (20 %), G2–15 (60 %), G неизвестно – 5 (20 %). Локализация первичного очага: поджелудочная железа – 6 (24 %), тонкая кишка – 5 (20 %), толстая кишка – 4 (16 %), аппендикс – 1 (4 %), без выявленного первичного очага – 9 (36 %). Дозы: 20 мг – 6 (24 %), 30 мг – 10 (40 %), 30–40 мг – 9 (36 %); в сочетании с ИФ – 9 (36 %), монотерапия – 16 (64 %). Линии терапии: 1-я – 8 (32 %), 2-я – 13 (52 %), 3-я – 4 (16 %).

Результаты. Эффективность: частичная регрессия – 1 (4 %), стабилизация – 13 (87 %), полная регрессия – 5 (7 %); медиана времени до прогрессирования составила 17 мес

(доверительный интервал 9,6–24,7). Выживаемость без прогрессирования: 1 год – 65 %, 2 года – 35 %. Токсичность I–II степени: тромбоцитопения – 2 (8 %), гриппоподобный синдром – 3 (12 %) при совместном применении с ИФН; диарея – 1 (4 %), тошнота – 5 (20 %), слабость – 5 (20 %).

Заключение. Отечественные АС имеют высокую эффективность и удовлетворительную переносимость. Препараты должны рассматриваться как стандарт медицинской помощи для симптоматической и противоопухолевой терапии высокодифференцированных НЭО.

Е.А. Маслюкова, С.И. Заброда, Л.И. Корытова, Г.А. Раскин, О.В. Корытов, Е.М. Обухов, В.И. Сергеев
**АЛЬДЕГИДДЕГИДРОГЕНАЗА 1 (ALDH1)
У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
ФГБУ РНЦРХТ Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение. Несмотря на прогресс в лечении рака молочной железы (РМЖ) с помощью комбинированного подхода с учетом морфологических данных, отдаленные метастазы могут развиваться у 30–90 % пациентов с первичным РМЖ, даже на ранних его стадиях. По одной из версий, частично объяснить неэффективность лечения могла бы теория раковых стволовых клеток (cancer stem cells). Это теория предполагает, что рак может возникать и развиваться из небольшой части стволовых клеток, которые способны вызывать рост опухоли, а также влиять на резистентность к химио- и лучевой терапии.

Цель исследования – изучение экспрессии *ALDH1* в опухолевых клетках у больных РМЖ.

Материалы и методы. В исследование были включены 83 пациентки с местно-распространенным РМЖ (T1–4N0–3M0), получавших лечение с 2005 по 2009 г. Для анализа использовали иммуногистохимическое окрашивание биопсийного материала первичной опухоли. Иммуногистохимическое исследование выполняли по стандартному протоколу. Использовали кроличье моноклональное антитело ALDH1 (клон EP1932Y) фирмы Epitomics в разведении 1:200. Оценку иммуногистохимического окрашивания осуществляли путем подсчета числа позитивных клеток относительно общего числа опухолевых клеток. Количество окрашенных клеток > 1 % относилось к группе с высоким содержанием стволовых опухолевых клеток (группа 1), < 1 % – с низким содержанием (группа 2). В группу 1 вошли 16, в группу 2 – 67 пациенток. По течению заболевания пациенток разделили на группу благоприятного прогноза – 20 больных, которые не имели метастазов в течение 5 лет после хирургического лечения, и группу неблагоприятного прогноза – 63 пациентки, у которых метастазы возникли в течение 5 лет.

Результаты. Большинство больных в обеих группах (80,7 %) имели гормоноположительные опухоли и относились к подтипам люминальный А и люминальный В. В группе больных, где метастазы не возникли в течение 5 лет, низкие значения Ki-67 (< 14) встречались достоверно чаще, чем в группе плохого прогноза ($p = 0,0123$). В группе больных с благоприятным прогнозом (отсутствие метастазов в течение 5 лет) стволовые опухолевые клетки не были выявлены ни в одном случае. В группе пациенток с неблагоприятным прогнозом (у всех в течение 5 лет появились

отдаленные метастазы) высокое содержание ADH1 установлено в 16 образцах опухолевой ткани, взятой при биопсии. Это свидетельствует о прогностической значимости данного маркера ($p = 0,0121$).

Заключение. Настоящее исследование подчеркивает важность статуса ALDH1 в исследовании стволовых раковых клеток и определяет ALDH1 как потенциальный прогностический маркер и, возможно, в будущем – терапевтическую мишень для лечения больных РМЖ.

Е.А. Маслюкова, С.И. Заброда, Л.И. Корытова, Г.А. Раскин, О.В. Корытов, Е.М. Обухов, В.И. Сергеев
**ЭКСПРЕССИЯ ОСТЕОПРОТЕГЕРИНА
В ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ РАКА МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ
РЕЦЕПТОРНЫМ СТАТУСОМ**
ФГБУ РНЦРХТ Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение. Несмотря на значительный прогресс в исследовании рака молочной железы (РМЖ), разделение на молекулярные подтипы, механизмы образования метастазов у больных РМЖ остаются до конца не изученными, особенно при наличии благоприятного прогноза. Изучение новых информативных прогностических маркеров по-новому представляет современные проблемы патологии РМЖ.

Цель исследования – изучить уровень экспрессии остеопротегерина (OPG) в клетках опухоли у больных РМЖ, имеющих положительные рецепторы эстрогенов и прогестерона.

Материалы и методы. В исследование были включены 72 пациентки с РМЖ (T2–4N0–3M0), получавшие лечение с 2003 по 2010 г. В целях изучения уровня OPG проводили иммуногистохимическое исследование по стандартному протоколу на срезах биопсийного материала. Использовали кроличье поликлональное антитело к OPG фирмы GeneTex, разведение 1:1000, инкубация 30 мин; систему визуализации фирмы DAKO, Real EnVision, anti-rabbit. Оценку иммуногистохимического окрашивания осуществляли путем подсчета числа позитивных клеток относительно общего числа опухолевых клеток.

Результаты. Экспрессия OPG более чем в 50 % клеток расценивалась как высокая, менее 50 % – низкая. По уровню экспрессии больные были разделены на 2 группы: 1-я – с высоким OPG (high), 2-я – с низкой экспрессией OPG (low). В группу OPG (high) вошли 44 пациентки, в группу OPG (low) – 28. Не было отмечено каких-либо достоверных различий в отношении наличия или отсутствия пораженных регионарных лимфатических узлов, категории T и индекса Ki-67 в отношении экспрессии OPG. Анализ зависимости времени до возникновения метастазов от уровня экспрессии OPG показал достоверное уменьшение времени до прогрессирования заболевания при низкой экспрессии OPG (low) у больных РМЖ по сравнению с группой больных с высокой экспрессией OPG (high) ($p < 0,05$). Аналогичная закономерность наблюдалась при оценке общей выживаемости. Выживаемость больных, у которых опухолевые клетки имели высокую экспрессию OPG (>50 %), была статистически выше, чем в группе больных, где выявлялась низкая экспрессия OPG (< 50 %). Достоверность различий между кривыми выживаемости подтверждалась тестами Gehan's Wilcoxon и Cox, $p < 0,05$.