

3. Куликова М. А., Малюченко Н. В., Тимофеева М. А. и др. Влияние функционального полиморфизма Val158met катехол-О-метилтрансферазы на физическую агрессивность // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины — 2008. — Т. 145. — № 1. — С. 68–70.
4. Лифанов А. Д. Ассоциация полиморфизмов генов *MTHFR*, *MTR* и *MTRR* с развитием гипергомоцистеинемии у спортсменов // Ученые записки ун-та им. П. Ф. Лесгафта. — 2013. — № 8. — С. 98–101.
5. Овчинников Н. Д., Расулов М. М., Овчинников Д. Н. Прогностическая оценка ожидаемой эффективности действий спортсменов высшей квалификации // Теория и практика физ. культуры. — 2009. — № 6. — С. 32–36.
6. Портнова Г. В., Сысоева О. В., Малюченко Н. В. и др. Генетические основы восприятия времени у спортсменов // Журн. высш. нервной деят-ти им. И. П. Павлова. — 2007. — Т. 57. — № 4. — С. 450–460.
7. Собянин Ф. И. Полиморфизм генов у спортсменов-стрелков // Ученые записки ун-та им. П. Ф. Лесгафта. — 2007. — № 4 (26). — С. 100–106.
8. Chen J., Lipska B. K., Halim N. et al. Functional Analysis of Genetic Variation in Catechol-O-Methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, Protein, and Enzyme Activity in Postmortem Human Brain // Am. J. Hum. Genet. — 2004. — Vol. 75. — P. 807–821.
9. Lashman H. M., Morrow B., Sprintzen R. et al. Association of codon 108/158 catechol-O-methyltransferase gene polymorphism with the replication study.
10. Lotta T., Vidgren J., Tilgmann C. et al. Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme // Biochemistry. — 1995. — Vol. 34. — P. 4202–4210.
11. Reuter M., Peters K., Schroeter K. et al. The Influence of the Dopaminergic System on Cognitive Functioning: A Molecular Genetic Approach // Behav. Brain. Res. — 2005. — № 164. — P. 93–99.
12. Shield A. J., Thome B. A., Eckloff B. W. et al. Human catechol O-methyltransferase genetic variation: gene resequencing and functional characterization of variant alleles // Mol. Psychiatry. — 2004. — Vol. 9. — P. 151–160.

## РЕЗЮМЕ

Е. В. Михайлова, А. Д. Лифанов, Л. Ш. Рахматуллина, Л. А. Финогентова, С. В. Деменев, М. Н. Хадыева

**Влияние полиморфизма гена катехол-О-метилтрансферазы (COMT) на точность движений квалифицированных спортсменов**

Цель исследования заключалась в выявлении взаимосвязи аллелей гена *COMT* с целевой точностью движений спортсменов. В исследовании приняли участие 68 действующих российских квалифицированных спортсменов, занимающихся боксом и волейболом. Обнаружена взаимосвязь между высоким ростом и *COMT*Met-аллелем у волейболистов.

**Ключевые слова:** ДНК-полиморфизмы, *COMT*, точность.

## SUMMARY

E. V. Mikhailova, A. D. Lyphanov, L. Sh. Rakhmatulina, L. A. Phinogenova, S. V. Demenev, M. N. Khadyeva

**The effect of COMT gene on the target precision of the athlete movement**

The aim of the study was to find correlation between *COMT* gene alleles and the target precision of the athlete movement. 68 Russian competing athletes involved in boxing and volleyball, participated in the study. We found interrelation between *COMT*Met allele and a tall stature in the volleyball players.

**Key words:** DNA-polymorphisms, *COMT*, precision.

© Коллектив авторов, 2014 г.  
УДК 618.19-006.6-08.28:616.133

Е. А. Бусько, Т. Ю. Семиглазова,  
В. В. Клименко, А. В. Комяхов,  
А. В. Мищенко, В. В. Семиглазов

## ИЗМЕНЕНИЕ СОНОЭЛАСТОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЖЕСТКОСТИ КАК КРИТЕРИЙ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ онкологии имени Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

## ВВЕДЕНИЕ

Сегодня неoadьювантная химиотерапия (НАХТ) является одним из важнейших составляющих компонентов комплексного лечения рака молочной железы (РМЖ). Одной из основных задач НАХТ является уменьшение размера первичной опухоли при операбельных формах рака для увеличения возможности выполнения органосохранных операций и проведения индукционной терапии при метастатических процессах с целью перевода их в операбельное состояние. Кроме того, многочисленные рандомизированные исследования доказали, что увеличение продолжительности безрецидивного периода коррелирует с эффектом на проведенную НАХТ [1, 3].

По критериям ВОЗ, оценка эффективности НАХТ проводится после каждого 2-го курса химиотерапии. Показанием к продолжению НАХТ является достижение частичной регрессии опухоли. При стабилизации процесса или прогрессировании рассматриваются варианты хирургического

лечения либо смены схемы химиотерапии. В настоящее время оценка эффективности проведения НАХТ осуществляется с помощью мониторинга изменения размеров первичной опухоли в ходе проводимого лечения. Мониторинг осуществляется с помощью клинического осмотра и инструментальных методов — маммографии (МГ), ультразвукового исследования (УЗИ). В зависимости от динамики изменения размера первичной опухоли дается оценка эффективности НАХТ: полная, частичная регрессия, стабилизация, прогрессирование. Послеоперационные препараты исследуются с целью оценки степени ответа опухоли на проводимое лечение [1, 3].

На сегодняшний момент существуют различные классификации ответа опухоли на проводимое лечение (по Е. Ф. Лушникову, по I. D. Miller and S. Payne), но все авторы подчеркивают, что полный лечебный патоморфоз (pathologic complete response, pCR) обозначает полное отсутствие опухолевых клеток (как инфильтративного рака, так и рака *in situ*).

Классификация I. D. Miller, S. Payne (1999, 2001) была разработана с учетом показателей общей выживаемости в зависимости от степени патоморфологического регресса опухоли [8]:

1-я степень — малозаметные изменения отдельных опухолевых клеток, без уменьшения их числа;

2-я степень — незначительное уменьшение количества инвазивных опухолевых клеток, но в целом клеточность остается высокой;

3-я степень — сокращение числа опухолевых клеток вплоть до 90 % клеточных потерь;

4-я степень — выраженное (явное) исчезновение инвазивных клеток. Определяются лишь широко рассеянные небольшие гнезда клеток;

5-я степень (pCR) — нет определяемых инвазивных клеток в секционных срезах из места расположения первичной опухоли.

Под действием НАХТ в первичной опухоли происходят дистрофические, некротические изменения, полиморфизм опухолевых клеток, фиброзирование и гиалиноз опухолевой ткани [2, 4]. Поэтому определение эффективности НАХТ только на основании изменения размера первичной опухоли не всегда может быть обосновано.

Становится очевидным, что необходимы поиски новых критериев оценки эффективности НАХТ.

В зарубежной литературе нам встретились лишь две работы по оценке эффективности НАХТ с помощью компрессионной эластографии [5, 6]. М. Hayashi et al. на достаточно большом для данной патологии материале (55 пациенток) определили взаимосвязь между

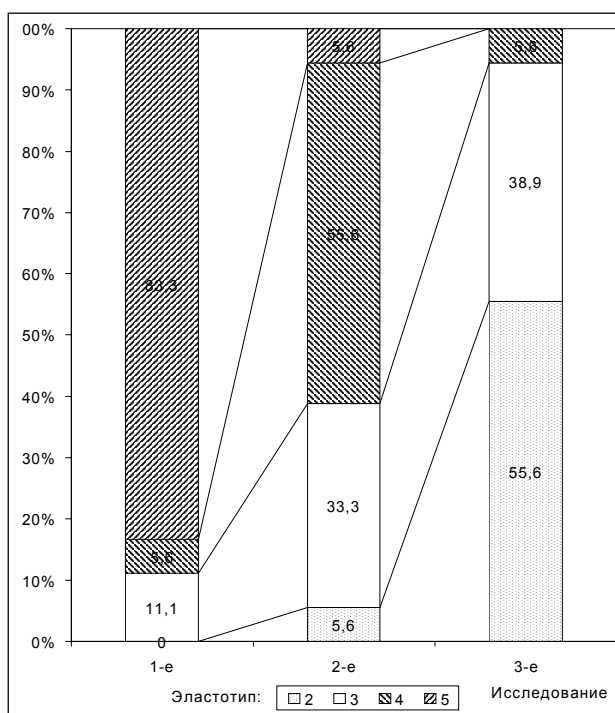


Рис. 1. Распределение эластотипов на фоне проведения химиотерапии

снижением эластотипа первичной опухоли и степенью патоморфоза опухоли на фоне проведения НАХТ. По мнению О. Falou et al., которые провели исследование на меньшем материале (15 пациенток), именно определение коэффициента жесткости StR позволяет со 100 %-й чувствительностью и 100 %-й специфичностью оценить эффективность НАХТ на 4-й неделе после начала лечения. Несмотря на спорность последнего заключения, все авторы сходятся во мнении, что СЭГ имеет большие перспективы в оценке проведения НАХТ.

Задачей нашего исследования явилось более детальное изучение качественных и количественных СЭГ-критериев жесткости и их перспективы в оценке эффективности НАХТ, а также определение более четких критериев, с помощью которых можно было прогнозировать степень ответа опухоли на проводимое лечение.

Таблица 1

Сведения о динамике изменения коэффициента жесткости и размера РМЖ на фоне проведения химиотерапии ( $M \pm m$ )

Показатель	Исследование			d % (1-2)	d % (1-3)
	1-е	2-е	3-е		
Размер опухоли (см)	4,3±0,6 (2***, 3***)	2,6±0,4 (1***, 3***)	1,6±0,2 (1***, 2***)	-36,7±3,9	-59,8±3,6 #
StR	15,10±2,23 (2***, 3***)	5,49±0,51 (1***, 3***)	2,79±0,16 (1***, 2***)	-43,4±6,4	-69,5±3,1 #

\*\*\* — в скобках цифрами указаны периоды исследования, при которых различия соответствующих показателей значимы при  $p < 0,001$ ; # — различия с соответствующим показателем d % (1-2) значимы при  $p < 0,001$ ; d % = (последующее — исходное) / исходное × 100 (%).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в 2012–2013 гг. на базе ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» на ультразвуковом аппарате с помощью линейного датчика 12 МГц. УЗИ дополнялось соноэластографией с оценкой качественных (эластотипы по Itoh et al. [7]) и количественных (коэффициент жесткости, Strain-Ratio) показателей жесткости. Пороговое значение StR, рассчитанное в рамках нашего исследования, равнялось 4,0.

Статистический анализ данных был проведен с помощью программы «Статистика 6.1». Данные

представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  — среднее арифметическое значение;  $\sigma$  — стандартное отклонение.

Для детального изучения возможностей СЭГ в оценке эффективности неоадьювантного лечения была сформирована группа женщин ( $n = 36$ ), которым проводилось измерение размера, СЭГ-показателей жесткости до начала проведения неоадьювантной химиотерапии, после 2-х циклов химиотерапии и перед операцией. Послеоперационные препараты исследовались согласно классификации ответа опухоли на лечение по I. D. Miller и S. Payne [8], в которой описывается 5 степеней патоморфоза.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования наблюдалось следующее распределение эластотипов (рис. 1). Было установлено, что до начала проведения химиотерапии (рис. 1) у 83,3 % женщин определялся 5-й эластотип, после проведения 2-х циклов жесткость опухолей существенно уменьшилась: 5-й эластотип определялся только в 5,6 % случаев ( $p < 0,001$ ). Значимое снижение жесткости после проведения химиотерапии произошло до 4-го (55,6 %) и 3-го эластотипов (33,3 %).

При третьем исследовании, которое проводилось после полного курса химиотерапии перед операцией, 5-й эластотип не определялся, жесткость РМЖ снизилась до 3-го (38,9 %) и 2-го эластотипов (55,6 %). Различия данных показателей были значимы ( $p < 0,05$ ).

Был произведен ретроспективный анализ для определения взаимосвязи между снижением качественного критерия жесткости и ответом опухоли на проводимое химиотерапевтическое лечение. Установлено, что те опухоли, которые ответили 5-й степенью лекарственного патоморфоза в начале исследования, в 66 % имели жесткость, соответствующую 3-му эластотипу. При других степенях патоморфоза жесткость РМЖ в 100 % соответствовала 4-му и 5-му эластотипу, а 3-й эластотип не встречался (рис. 2). В данном исследовании опухоли, ответившие на лечение 5-й степенью патоморфоза, исходно были менее жесткими, чем при других вариантах ответа.

После проведения 2-х циклов химиотерапии определялось следующее распределение эластотипов (рис. 3): опухоли, ответившие 5-й степенью лекарственного патоморфоза, снизили жесткость до 4-го, 3-го и 2-го эластотипов, при этом при других степенях патоморфоза значимое снижение жесткости происходило до 4-го эластотипа, а 2-й эластотип не определялся.

После проведения неоадьювантной химиотерапии опухоли ответившие 4-й и 5-й степенями лекарственного патоморфоза, снизили жесткость до 2-го эластотипа в 100 % случаев, при 1 + 2-й и 3-й степенях патоморфоза жесткость снизилась до 2-го эластотипа только в 25 и 33 % случаев (рис. 4).

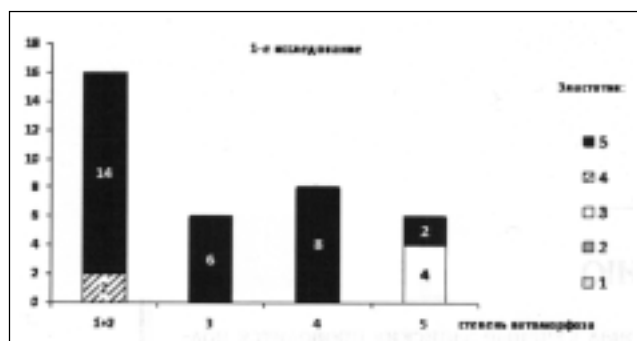


Рис. 2. Распределение эластотипов перед проведением химиотерапии при разных степенях патоморфоза (абс.)

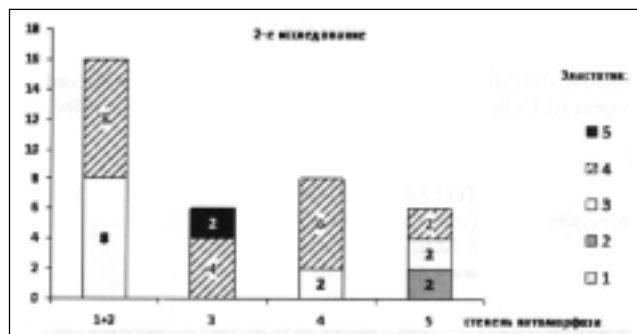


Рис. 3. Распределение эластотипов после 2-х циклов химиотерапии при разных степенях патоморфоза (абс.)

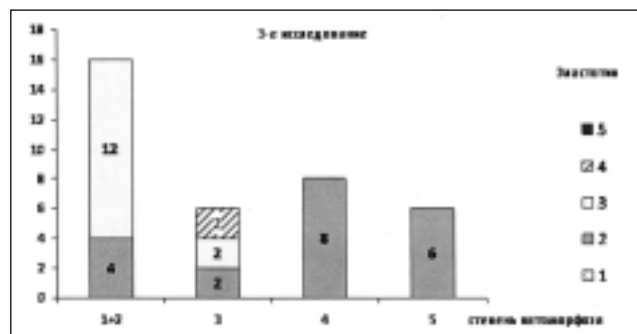


Рис. 4. Распределение эластотипов после проведения химиотерапевтического лечения при разных степенях патоморфоза (абс.)

Таблица 2

Сведения об изменении коэффициента жесткости (StR) в зависимости от степени патоморфоза

Показатель	Исследование	Степень патоморфоза					p
		1+2* (n = 16)	3 (n = 6)	4 (n = 8)	5 (n = 6)	Всего (n = 36)	
STR	1-е	16,36±3,43	30,52±5,79	8,61±0,69	4,99±0,74	15,10±2,23	0,0003
	2-е	5,95±0,81	6,94±1,81	5,19±0,53	3,25±0,48	5,49±0,51	0,049
	3-е	3,25±0,27	2,31±0,46	2,48±0,20	2,43±0,12	2,79±0,16	0,043

\* – ввиду малого объема группы с 1-й степенью патоморфоза она объединена с группой со 2-й степенью патоморфоза.

В ходе работы было отмечено высокосignificantное ( $p < 0,001$ ) снижение показателей коэффициента жесткости РМЖ и размера опухоли на фоне проведения химиотерапии (табл. 1).

Из представленных данных табл. 1 следует, что на 2-м и 3-м исследованиях динамика уменьшения значений StR была более выраженной, чем динамика уменьшения размера опухоли. Различия этих показателей были статистически значимы (рис. 5; 6).

На основании полученных результатов можно предположить, что показатели жесткости РМЖ первыми реагируют на проводимое химиотерапевтическое лечение.

Был произведен ретроспективный анализ для определения взаимосвязи между снижением количественного критерия жесткости (StR) и ответом опухоли на проводимое химиотерапевтическое лечение (табл. 2).

Как видно из данных табл. 2, опухоли ответившие 5-й степенью лекарственного патоморфоза, изначально имели низкие показатели StR. При 2-м исследовании средние значения StR отличались у пациентов с разной степенью патоморфоза. Опухоли, ответившие 5-й степенью лекарственного патоморфоза, снизили показатели StR ниже порогового значения 4,0, а при других степенях патоморфоза показатели StR при 2-м исследовании превышали пороговое значение в 1,5 и более раза.

В результате проведенного исследования можно заключить, что СЭГ может использоваться в оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии. С помощью качественных и количественных СЭГ-показателей можно прогнозировать степень ответа опухоли на проводимое лечение. Так, при снижении качественного показателя жесткости при 2-м исследовании до 2-го эластотипа в конце лечения можно прогнозировать 5-ю степень патоморфоза.

При снижении StR после проведения 2-х циклов химиотерапии ниже порогового значения 4,0 можно говорить о тенденции вероятного ответа опухоли на лечение, которая характеризуется 4-й и 5-й

степенью патоморфоза (рис. 7). При снижении показателей StR во 2-м исследовании, превышающих пороговое значение в 1,5 и более раза, можно ожидать ответ опухоли на проводимое лечение в виде 1-й, 2-й и 3-й степеней патоморфоза.

Также немаловажным является то, что опухоли, ответившие 5-й степенью лекарственного патомор-

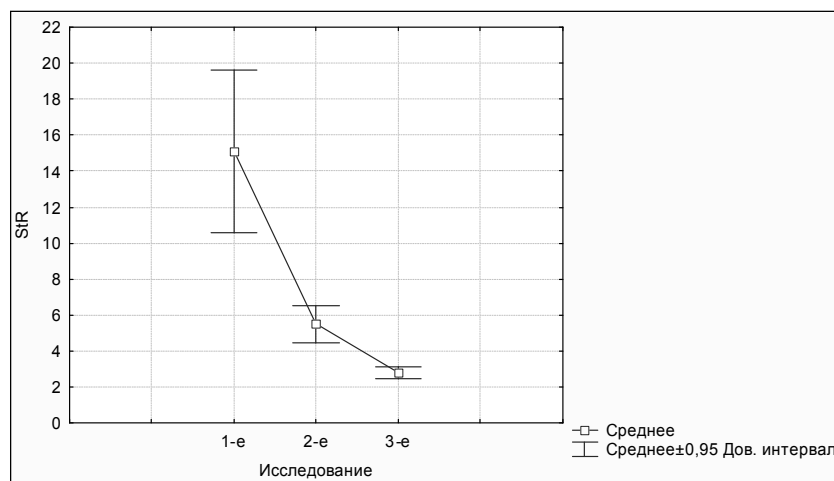


Рис. 5. Динамика изменения коэффициента жесткости на фоне проведения химиотерапии

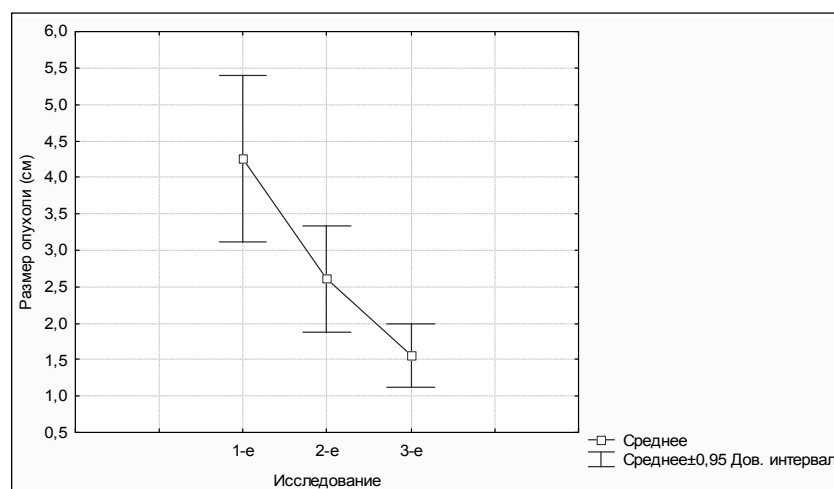
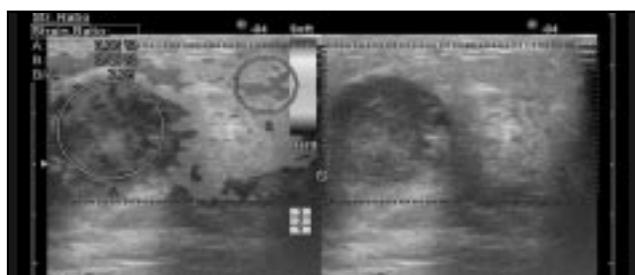


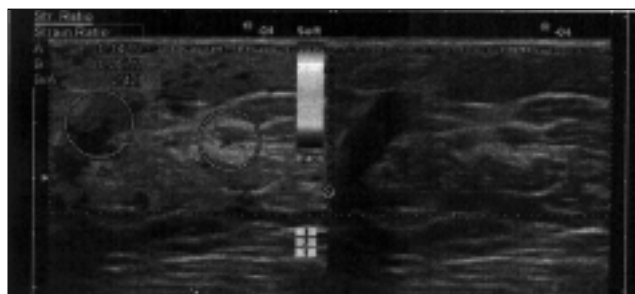
Рис. 6. Динамика изменения размера РМЖ на фоне проведения химиотерапии



а



б



в

Рис. 7. Эластограммы РМЖ, 5-я степень лекарственного патоморфоза: а — РМЖ до НАХТ, определяется 5-й эластотип  $StR = 7,75$ ; б — РМЖ после 2-х циклов НАХТ, определяется 3-й эластотип  $StR = 3,23$ ; в — РМЖ после НАХТ, определяется 2-й эластотип  $StR = 2,42$

фога, изначально были менее жесткими. Этот факт можно использовать для идентификации больных РМЖ с полным лечебным патоморфозом.

## ВЫВОДЫ

Снижение СЭГ-показателей жесткости РМЖ на фоне проведения неoadъювантной химиотерапии является наиболее ранним признаком ее эффективности. При этом изменение качественных и количественных параметров жесткости коррелирует со степенью лекарственного патоморфоза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гарбуков Е. Ю., Слонимская Е. М., Красулина Н. А. и др. Неoadъювантная химиотерапия при раке молочной железы // Сиб. онколог. журн. — 2005. — № 2. — С. 63.

2. Пельмутер В. М., Завьялова М. В., Вторушин С. В. и др. Взаимосвязь морфологической гетерогенности инфильтрирующего протокового рака молочной железы с различными формами опухолевой прогрессии // Сиб. онколог. журн. — 2007. — № 3. — С. 58–64.

3. Снегирев А. А., Григоренко А. А. Лечебный патоморфоз как показатель эффективности лечения и прогноза рака молочной железы // Дальневосточ. мед. журн. — 2013. — № 1.

4. Agrawal A. NSAIDs and breast cancer: a possible prevention and treatment strategy // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 2009. — Vol. 20 (4). — P. 615–620.

5. Falou O., Sadeghi-Naini A., Prematilake S. et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapy response in women with locally advanced breast cancer using ultrasound elastography // Translation Oncology. — 2013. — № 6(1). — P. 17–24.

6. Hayashi M., Yamamoto Y., Ibusuki M. et al. Evaluation of tumor stiffness by elastography is predictive for pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer // Annals of Surgical Oncology. — 2012. — № 19 (9). — P. 3042–3049.

7. Itoh A., Ueno E., Tohno E. et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis // Radiology. — 2006. — № 239. — P. 341–350.

8. Miller I. D., Payne S., Ogston K. N. A new histological grading system to assess response of breast cancer to primary chemotherapy // Int. J. Oncol. — 2002. — № 20 (4). — P. 791–796.

## РЕЗЮМЕ

Е. А. Бусько, Т. Ю. Семиглазова, В. В. Клименко, А. В. Комяхов, А. В. Мищенко, В. В. Семиглазов

**Изменение соноэластографических показателей жесткости как критерий оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии рака молочной железы**

Статья посвящена оценке возможностей соноэластографии в мониторинге эффективности неoadъювантной химиотерапии рака молочной железы (РМЖ) и определению взаимосвязи между снижением показателей жесткости РМЖ и степенью лекарственного патоморфоза

**Ключевые слова:** компрессионная соноэластография, коэффициент жесткости, неoadъювантная химиотерапия, рак молочной железы.

## SUMMARY

E. A. Bus'ko, T. Yu. Semiglazova, V. V. Klimenko, A. V. Komyakhov, A. V. Mishchenko, V. V. Semiglazov

**Changes in sonoelastography indices of stiffness as a criterion of evaluation of efficiency of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer**

The purpose of this study was to evaluate the capabilities of sonoelastography to monitor neoadjuvant chemotherapy of breast cancer and to determine correlation between reduction of stiffness of the tumor and the grade of pathology response.

**Key words:** compression sonoelastography, strain-ratio, neoadjuvant chemotherapy, breast cancer.