

Б.Б.Жетписбаев

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

АО «Республиканский научный центр нейрохирургии», г. Астана

Immunohistochemistry study is very important in diagnosis of tumors of central nervous system. This method provides the exactly defining of tumor histogenesis, nosological way of tumors, helps to identify the primary tumor to metastasis, identify the prognosis of tumor disease, malignant transformation of cells, the possibility of targeted therapy, identify the sensitivity of tumors to chemotherapeutic drugs and radiation therapy. In difficult cases for histological verification it is not recommended to define the diagnosis on a microscopic picture with ordinary light microscopy, because it can cause serious consequences for the patient.

Достижения современной онкологии, в том числе и нейроонкологии, во многом обусловлены современными методами исследования с помощью рентгеновской компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии. Рутинный метод гистологической верификации опухолей по-прежнему остается решающим для определения, как тактики (объем оперативного вмешательства), так и стратегии (прогноз, лучевая и иная терапия, повторные вмешательства и т.д.) в лечении этой группы больных. Тщательно собранный анамнез, возраст больного, локализация опухоли, ее КТ и МРТ отображение (число очагов, распространенность, кистозные и перифокальные изменения, отложения солей кальция), мнение нейрохирурга во время операции (консистенция, наличие некрозов, кровоизлияний, связь с окружающими тканями и т.д.) макроскопический вид удаленного материала и его микроскопическое строение в подавляющем большинстве случаев позволяют установить адекватное патогистологическое заключение. К этой группе, составляющей до 85 % всех наблюдений можно отнести большинство типичных астроцитом, глиобластом с выраженными характерными признаками злокачественности, ряд типичных олигодендроглиом, медуллобластом, «классических» клеточно-отростчатых эпендимом, выразительных ганглиоцитом и ганглиogliом, часть доброкачественных мезенхимальных опухолей, доброкачественных менингиом, аденомы гипофиза, краниофарингиомы и типичские герминомы [1, 7, 8]. В небольшом количестве случаев (менее 15 %) гистологическая верификация опухолевого процесса крайне затруднительна и не зависит от опыта исследователя. В эту группу входят - изоморфноклеточная глиобластома, лимфомы, примитивные нейроэктодермальные опухоли, в том числе разные варианты нейробластом, метастазы низкодифференцированного рака, папиллярная глионейрональная опухоль, глиосаркома,

атипическая тератоидно-рабдоидная опухоль, все варианты злокачественных сосудистых и мышечных образований, перинеуромы, все варианты злокачественной опухоли периферического нервного ствола, плеоморфная ксантоастроцитомы, центральная нейроцитомы [1, 7, 8]. В связи с трудностью верификации вышеперечисленных опухолей на светооптическом уровне необходимо проведение иммуногистохимического метода исследования.

Иммуногистохимическое исследование (далее ИГХ) — метод микроскопического исследования тканей, обеспечивающий наиболее специфическое выявление в них искомым веществ и основанный на обработке срезов маркированными специфическими антителами к выявляемому веществу, которое в данной ситуации служит антигеном. Этот метод основан на реакции антиген-антитело. Термин «иммуногистохимия» включает в себя два корня - «иммуно», что имеет отношение к антителам, используемым в данном методе, и «гисто», обозначающий ткань. Впервые применение ИГХ на тканях, залитых в парафин, было осуществлено в 1974 году Taylor и коллегами.

В зависимости от способа определения антигена, различают прямой и непрямой метод ИГХ [2]. Прямой метод - подразумевает прямую реакцию меченых антител с антигенами ткани. Данная техника является быстрой, простой и осуществляется в один этап, но обладает низкой чувствительностью из-за небольшой амплификации сигнала, поэтому наиболее широкое применение получил непрямой метод. Непрямой метод подразумевает связывание первичных немеченых антител с желаемым антигеном, с последующим реагированием вторичных меченых антител с первичными антителами. Непрямой метод более чувствительный, чем прямой метод, из-за достижения амплификации сигнала. Модификациями непрямого метода являются метод PAP, ABC и SLAB.

При существовании различных методик ИГХ, вся процедура может быть разделена на 2 этапа: подготовка образцов и окрашивание. Подготовка включает в себя взятие материала, фиксацию, заключение тканей, приготовление слайдов, восстановление эпитопа, блокирование эндогенной пероксидазы и связывания с неспецифическими эпитопами. Окрашивание включает иммунодетекцию, контрастирующую окраску и заключение слайдов. Дальнейшая визуализация осуществляется с помощью обычного светового или флуоресцентного микроскопа в зависимости от используемых антител. Принципиальным отличием ИГХ от других методов иммунологической диагностики, использующих реакцию антиген-антитело, является структурная специфичность исследования. Это означает, что в реакции оценивается не только наличие сигнала (есть окрашивание или нет) и его сила (интенсивность окрашивания), но и пространственное распределение сигнала в гистологическом препарате (окрашивание ядра, цитоплазмы, мембран клеток и других структурных элементов).

В нейронкологии применение ИГХ крайне обязательно, так как данный метод позволяет определить гистогенез опухолей, нозологический вариант новообразования, выявить первичную опухоль по метастазу, определить прогноз опухолевого заболевания, злокачественную трансформацию клеток, возможность таргетной терапии, выявить чувствительность опухоли к химиопрепаратам и лучевой терапии [2].

Для диагностики первичных внутримозговых новообразований чаще всего используют следующие антитела: для всех глиом - глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP); для нейроэктодермальных опухолей – белок S 100; для нейрональных опухолей – нейрон-специфическая энолаза (NSE), белок нейрофиламентов (NF), антитело специфичное для нейробластом (NB84a); общий лейкоцитарный антиген (LCA) – лимфомы; эпителиальный мембранный антиген (EMA) – опухоли сосудистых сплетений, аденомы гипофиза, менингиомы, краниофарингиомы; синаптофизин (Syn) – нейрональные и нейроэндокринные опухоли, нейробластома; хромогранин А (Crom A) – ней-

роэндокринные опухоли; виментин (Vim) – мезенхимальные опухоли; десмин (Des) – мышечные опухоли; маркер клеточной пролиферации Ki-67 – используется практически во всех случаях, позволяет прогнозировать темп роста опухоли и реакцию опухоли на проводимую химиотерапию, Ki-67 так же является независимым прогностическим фактором в отношении рецидивирования у больных опухолевого процесса [3].

При определении метастатических опухолей ЦНС в большинстве случаев также необходимо применение ИГХ метода исследования, с использованием антител к различным тканеспецифическим антигенам. Наиболее достоверным является использование маркеров достаточно специфичных для эпителия (цитокератины, EMA, BER-Ep4), меланомы (Melan A, HMB45, тирозиназа), антигенов - группа цитокератинов (CK), виментин, десмин, мышечно-специфический актин (MSA), гладкомышечный актин (SMA), CD 31, CD 34, CD 45, CD 57, CD 99, CD 117, простат-специфичный антиген (PSA), раковый эмбриональный антиген (CEA), тиреоидный фактор транскрипции (TTF-1), антитела к рецепторам эстрогенов и прогестерона и ряд других [4, 5, 6, 7, 8]. При ИГХ исследовании следует учитывать, что цитокератины могут выявляться и в глиомах, эпендимоммах и хориоидкарциномах, а эпителиальный мембранный антиген в части злокачественных форм лимфом. По мнению А. Г. Коршунова, наиболее решающим маркером для этих целей является BER-Ep4 [4].

Таким образом, ИГХ исследование играет важнейшую роль в диагностике опухолей ЦНС. Данный метод позволяет с точностью определить гистогенез опухолей, нозологический вариант новообразования, выявить первичную опухоль по метастазу, определить прогноз опухолевого заболевания, злокачественную трансформацию клеток, возможность таргетной терапии, выявить чувствительность опухоли к химиопрепаратам и лучевой терапии. В сложных для гистологической верификации случаях не рекомендуется устанавливать диагноз по микроскопической картине при помощи обычной световой микроскопии, так как это может быть чревато серьезными последствиями для пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мацко Д.Е., Соколова И.А. Роль иммуногистохимии в современной нейроонкологии. – Материалы конференции «Поленовские чтения». // СПб. 2006г.
2. George L. Kumar, Lars Rudbeck Иммуногистохимические методы. // Перевод с английского языка под редакцией Г.А.Франка и П.Г.Малькоса. – М., 2011г.
3. Саркисян М.Д. Индекс пролиферативной активности Ki 67 при злокачественных опухолях. // Архив патологии, 2006г.
4. Коршунов А.Г., Лахтеева С.В. Иммуногистохимическое изучение экспрессии маркеров в метастатических опухолях головного мозга. // Вест. новых. мед. технологий – 1997, № 3.
5. Мацко Д.Е. Коршунов А.Г. Атлас опухолей ЦНС. //СПБ, 1998г.
6. Коршунов А.Г., Лахтеева С.В. Иммуногистохимическое изучение экспрессии теназина в метастатических опухолях головного мозга. // Вест. новых. мед. технологий – 1997, № 3.
7. Коршунов А.Г. Иммуногистохимия в дифференциальной диагностике первичных и метастатических опухолей головного мозга. // Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей под реакцией С.В.Петров и Н.Т.Райхлин. – Казань, 2004г, с 171-175.
8. Мацко Д.Е. Иммуногистохимическая диагностика первичных и метастатических опухолей центральной нервной системы. // Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей под реакцией С.В.Петров и Н.Т.Райхлин. – Казань, 2012г.

ТҰЖЫРЫМ

Иммуногистохимиялық зерттеу орталық нерв жүйесінің ісігін диагностикалауда маңызды рөл атқарады. Аталған әдіс ісіктің гистогенезін, жаңадан қалыптасудың нозологиялық нұсқасын дәл анықтауға, метастаз бойынша бастапқы ісікті айқындауға, ісік ауруы болжамын, жасушалардың қатерлі трансформациясын, таргетті терапия мүмкіндігін анықтауға,

ісіктердің химиялық препараттарға және сәулелі терапияға сезімталдығын айқындауға мүмкіндік береді. Күрделі гистологиялық верификация жағдайларында қарапайым жарықты микроскопия арқылы микроскопиялық көрініс бойынша диагнозды белгілеуге кеңес берілмейді, өйткені бұл пациент үшін соңы кеселге ұшырайтын салдарға әкеп соғуы мүмкін.

РЕЗЮМЕ

Иммуногистохимическое исследование играет важнейшую роль в диагностике опухолей центральной нервной системы. Данный метод позволяет с точностью определить гистогенез опухоли, нозологический вариант новообразования, выявить первичную опухоль по метастазу, определить прогноз опухолевого заболевания, злокачественную трансформацию клеток, возможность

таргетной терапии, выявить чувствительность опухоли к химиопрепаратам и лучевой терапии. В сложных для гистологической верификации случаях не рекомендуется устанавливать диагноз по микроскопической картине при помощи обычной световой микроскопии, так как это может быть чрезвычайно серьезными последствиями для пациента.