

ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОГИСТОХИМИИ ДЛЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ В ОНКОЛОГИИ

Л.Е. Гуревич, И.А. Казанцева, Н.А. Корсакова, М.А. Бобров

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

Таргетная терапия – наиболее перспективное направление в лечении онкологических заболеваний. С помощью таргетных препаратов уже добились больших успехов в лечении рака молочной железы, стромальных и нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, рака легких и ряда других новообразований. Это стало возможным на основе верифицированного гистологического диагноза опухоли с помощью иммуногистохимического метода специфических генно-молекулярных мишеней на опухолевых клетках. В ближайшее время ожидается существенное расширение спектра таргетных препаратов для лечения злокачественных новообразований, а значит, и возрастет объем иммуногистохимических исследований по их тестированию.

Ключевые слова: таргетная терапия, онкологические заболевания, иммуногистохимия, моноклональные антитела, прогноз.

THE VALUE OF THE IMMUNOHISTOCHEMISTRY FOR TARGET THERAPY AND PROGNOSIS IN ONCOLOGY

L.E. Gurevich, I.A. Kazantseva, N.A. Korsakova, M.A. Bobrov

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

Target therapy is one of the most prospective pathways of oncologic diseases treatment. Many successful results have been by now obtained using targeted drugs in treatment of breast cancer, GIST's, neuroendocrine neoplasms, lung cancer, and other neoplasms. All this became possible due to immunohistochemical detection of specific molecular targets. In the nearest future, new lines of target therapy drugs are expected to appear which will require the immunohistochemical evaluation of target molecules in tumor cells.

Keywords: target therapy, oncologic diseases, immunohistochemistry, monoclonal antibody, prognosis.

Конец XX в. стал началом эры таргетной терапии в онкологии, а XXI все чаще называют веком молекулярной медицины. Фундаментальные исследования в области молекулярной биологии, генетики, биотехнологии и геномной инженерии привели к созданию новых лекарственных средств, которые получили название «таргетных» препаратов (от английского target – мишень, цель). Основной целью таргетной терапии является не «ковровая бомбежка», а «точечное» воздействие на конкретные мишени – белки, рецепторы или гены, имеющие ключевое значение для развития и прогрессирования новообразования.

Успешное применение таргетной терапии возможно только на основе уточненного морфологического диагноза с определением иммунофенотипа опухоли, степени ее злокачественности и прогноза. Принципы иммуногистохимической (ИГХ) диагностики и таргетной терапии по сути идентичны: в том и в

другом случае используются специфические моноклональные антитела (МКАТ) к определенным клеточным детерминантам. Первым таргетным препаратом, разрешенным к клиническому использованию в 1997 г. для лечения больных лимфопролиферативными заболеваниями, стал препарат «Мабтера» («Ритуксимаб») – МКАТ к CD20, ингибитор соответствующей белковой молекулы на поверхности В-лимфоцитов. Сейчас для клинического применения зарегистрировано около 10-15 таргетных препаратов (авастин, герцептин, гливек, иресса, нексавар, сутент, тарцева и др.).

Неопластическая трансформация клетки непосредственно связана с устойчивой стимуляцией сигнальных путей, инициирующих клеточную пролиферацию, адгезию, инвазию, ангиогенез и ряд других механизмов. В передаче пролиферативных сигналов важная роль принадлежит эпидермальному фактору роста (EGF), а активация его рецепторов, членов се-

мейства мембранных тирозинкиназ – HER-1 (ErbB1), HER-2/neu (ErbB2), HER-3 (ErbB3) и HER-4 (ErbB4) – является одним из инициальных механизмов канцерогенеза. В норме эти рецепторы участвуют в регуляции межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействий и в большом количестве экспрессируются на мембранах рака легкого, молочной железы, яичников и многих других злокачественных новообразований. Клеточные рецепторы выполняют сторожевые функции, а при их активации с помощью соответствующих лигандов, которые подходят к ним как ключ к замку, запускаются сигнальные каскады. Экстрацеллюлярные (внеклеточные) участки молекул, связываясь с соответствующими лигандами, формируют гомо- или гетеродимеры и активируют внутриклеточный домен молекулы – тирозинкиназу C, после чего происходит передача ростовых (или митогенных) стимулов. Мембранные тирозинкиназы контролируют такие фундаментальные механизмы функционирования клетки, как пролиферация, дифференцировка, способность к миграции, выживаемость и программируемая смерть (апоптоз).

В настоящее время в патологоанатомическом отделении МОНИКИ с помощью ИГХ-метода определяется экспрессия ряда молекулярных маркеров, имеющих значение для таргетной терапии и коррекции схем полихимиотерапии: рецепторов к эстрогену, прогестерону, HER-2/neu, соматостатину 1-, 2- и 5-го типов, CD117, VEGF, Ki67, к антигену гена-супрессора опухолей p53, цитокератину 19 и др.

Тестирование рака молочной железы. Ведущее место среди онкологических заболеваний у женщин принадлежит раку молочной железы (РМЖ). Проблема особенно актуальна в связи с ростом заболеваемости (более 1 млн новых случаев ежегодно) и все еще высокой смертностью от этой формы рака, который прогрессирует на фоне низкой эффективности проводимой терапии. Для того, чтобы оценить прогноз заболевания и подобрать адекватную терапию, в настоящее время уже недостаточно рутинного гистологического исследования препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином. Потенциал злокачественности опухоли во многом определяется иммунофенотипом ее клеток и экспрессией молекул, которые способны запускать механизмы канцерогенеза и способствовать прогрессированию опухоли [4].

Один из видов таргетной терапии основывается на блокировании в клетках РМЖ рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа – HER-2/neu [6]. Сверхэкспрессия (амплификация) гена HER-2/neu в клетках РМЖ во многом определяет прогноз заболевания. Выявление сверхэкспрессии этих рецепторов в опухолевых клетках позволило разработать и внедрить методы селективного или таргетного воздействия на опухоль. В настоящее время используют два основных класса

таргетных препаратов: МКАТ, которые получили наибольшее распространение (герцептин, трастузумаб), и ингибиторы молекул тирозинкиназы (гефитиниб, гапатиниб). Под воздействием герцептина уменьшается пролиферативная активность опухолевых клеток и повышается их чувствительность к цитостатикам и факторам апоптоза, а наличие подтвержденного HER-2/neu-положительного статуса РМЖ является показанием к применению этого препарата.

Для определения HER-2/neu-статуса клеток РМЖ, то есть наличия или отсутствия в них амплификации соответствующего гена, в клинической практике применяют ИГХ, а также генетические методы хромогенной и флюоресцентной гибридизации *in situ* (CISH и FISH). ИГХ-исследование – относительно недорогой и простой тест, а метод FISH – более дорогой, но в настоящее время самый объективный и точный [9]. При ИГХ-исследовании экспрессия HER-2/neu оценивается полуколичественным методом в плюсах (от 1 до 3+). HER-2/neu-положительный статус РМЖ оценивается 3+ при интенсивной положительной реакции на мембране большинства клеток опухоли (рис. 1) и наблюдается примерно в 25-30% случаев РМЖ. Экспрессия этого протеина обнаруживается также в карциноме молочной железы *in situ*, но не выявляется в ее нормальной ткани и при фиброзно-кистозной мастопатии.

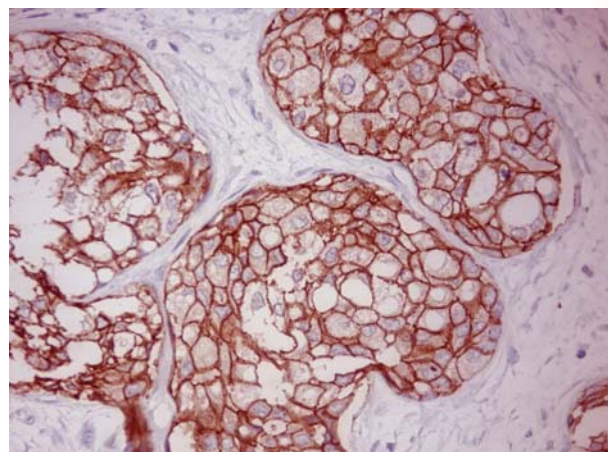


Рис. 1. Рак молочной железы. HER-2/neu-позитивный статус опухоли: сверхэкспрессия рецептора на мембране опухолевых клеток (3+). $\times 400$

Отсутствие или слабая экспрессия HER-2/neu (0–1+) в клетках РМЖ не связана с изменениями в геноме. В случае умеренной экспрессии (2+) необходимо обязательное проведение генетического исследования FISH- или CISH-методом; примерно в половине случаев подтверждается амплификация, то есть увеличение числа копий соответствующего гена. В основе метода лежит подсчет флюоресцирующих меток («пятен») при FISH и позитивно окрашенных клеток – при CISH. Одновременно с определением HER-2/neu-статуса

РМЖ проводится ИГХ-определение гормонального статуса с подсчетом числа клеток, экспрессирующих рецепторы к прогестерону (рис. 2) и эстрогену, а также определяется индекс пролиферации опухолевых клеток Ki67. Совокупность полученных данных позволяет наиболее объективно оценить прогноз РМЖ и подобрать адекватную схему терапии. С 2006 по 2010 г. в патологоанатомическом отделении МОНИКИ было протестировано 930 случаев РМЖ.

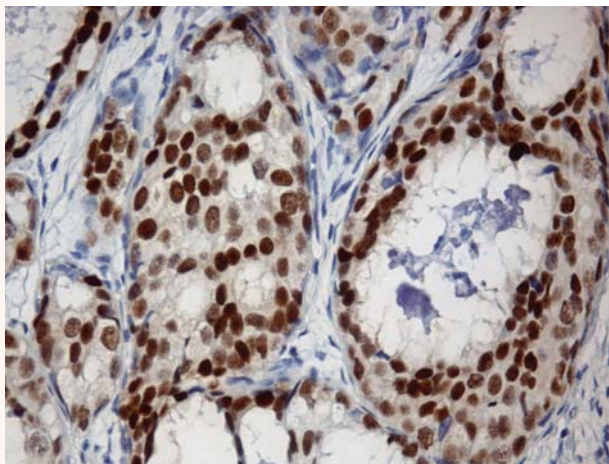


Рис. 2. Рак молочной железы. Интенсивная экспрессия рецепторов к прогестерону в большинстве ядер опухолевых клеток. $\times 400$

По данным статистики, результаты ИГХ-исследования очень зависят от квалификации морфолога-иммуногистохимика, методики подготовки гистологического материала и имеющейся в учреждении практической базы (оборудования). В связи с этим интерпретация полученных результатов у разных морфологов может отличаться, к тому же не во всех лабораториях имеется оборудование, отвечающее современным стандартам.

Диагностика и тестирование гастроинтестинальных опухолей желудочно-кишечного тракта. Одной из наиболее клинически изученных групп таргетных препаратов являются ингибиторы тирозинкиназных рецепторов. К ним относятся гливек (иматиниб), сунитиниб (сутент), применяемые, в частности, при лечении гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО, англ. – GIST) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В больших успехах, достигнутых при лечении ГИСО, многие видят модель дальнейшего развития молекулярной медицины. Гистогенетически эти опухоли связаны с соматическими предшественниками интерстициальных клеток Кахаля, а их наиболее важной молекулярной характеристикой является высокий уровень экспрессии белка KIT (CD117) – трансмембранного гликопротеина, относящегося к тирозинкиназным рецепторам III типа. В связи с особенностями иммунотипа опухолевых клеток и биологического по-

тенциала ГИСО, обусловивших специфику терапевтических подходов к этой группе опухолей, их следует отличать от других интрамуральных новообразований ЖКТ с гладкомышечной и/или невральнoй клеточной дифференцировкой [7].

Впервые ГИСО были описаны Martin (1960) и Stout (1962) как необычные опухоли желудка из округлых эпителиоидных клеток гладкомышечной природы. Кардинальные изменения в номенклатуре этих опухолей произошли благодаря ИГХ-исследованиям: когда была показана экспрессия опухолевыми клетками CD117 (с-KIT), было высказано предположение об их гистогенетической связи с предшественниками клеток Кахаля, и они получили название «гастроинтестинальные стромальные опухоли». В 1998 г. Hirota и соавт. предположили возможную роль цепи генных мутаций со сверхэкспрессией с-KIT в возникновении опухолей.

Развитие ГИСО может быть обусловлено различными типами мутаций в генах, относящихся к тирозинкиназным рецепторам III типа и ответственных за синтез белков KIT: в 11-, 9-, 13- и 17-й экзонах локуса 4q12 (85% случаев), в 18-, 12-, 14-й экзонах локуса 4q12 (7-12% случаев) гена с-KIT или в рецепторе фактора роста тромбоцитов-альфа (platelet-derived growth factor receptor-alpha – PDGFR-alpha). Все эти мутации приводят к сверхэкспрессии рецепторов с-KIT с повышением пролиферативной активности, угнетением апоптоза и нарушением дифференцировки клеток [10]. Хотя на долю ГИСО приходится менее 1% всех первичных опухолей ЖКТ, они являются самыми частыми злокачественными мезенхимальными новообразованиями этой локализации. Подавляющее большинство таких опухолей развиваются в желудке (более 65%), двенадцатиперстной и тонкой кишке (25%), реже – в толстой, прямой кишке (5%) и пищеводе (2%). Злокачественный потенциал ГИСО варьирует от практически доброкачественных опухолей до агрессивных сарком.

Для точного диагноза ГИСО обязательно проведение ИГХ-исследования с выявлением специфического окрашивания с антителами к CD117 ткани опухоли (рис. 3, 4). CD117 экспрессируется в 95% ГИСО, а около 5% опухолей CD117 – негативны, они локализованы преимущественно в желудке и сальнике (брюшине). Большинство таких опухолей имеют мутацию PDGFR-альфа, а в 20% случаев – мутацию с-KIT.

Следует отметить, что CD117-позитивные ГИСО не всегда ассоциированы с мутациями в гене с-KIT. Например, существуют данные, что у 25% пациентов с синдромом Реклингаузена ГИСО могут развиваться без мутаций этого гена. Поэтому для ИГХ-верификации ГИСО помимо CD117 принято использовать и другие маркеры, среди которых наиболее информативным является CD34: он экспрессируется в 70% опухолей, включая и CD117-негативные. Частота экспрессии CD34 варьирует от 47% (ГИСО тонкой кишки) до 96-100% (в

опухолях прямой кишки и пищевода). Экспрессия CD34 не является специфичной для ГИСО и характерна также для клеток ряда других мезенхимальных опухолей. В патологоанатомическом отделении МОНИКИ с 2006 по 2010 г. диагноз ГИСО был поставлен в 266 случаях.

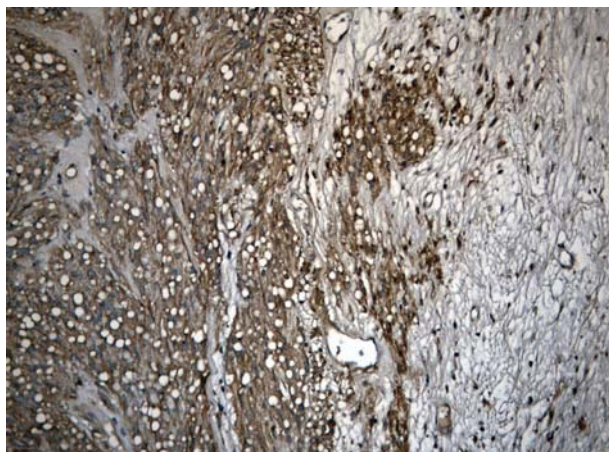


Рис. 3. Гастроинтестинальная опухоль желудка. Экспрессия CD117 в цитоплазме опухолевых клеток. $\times 250$

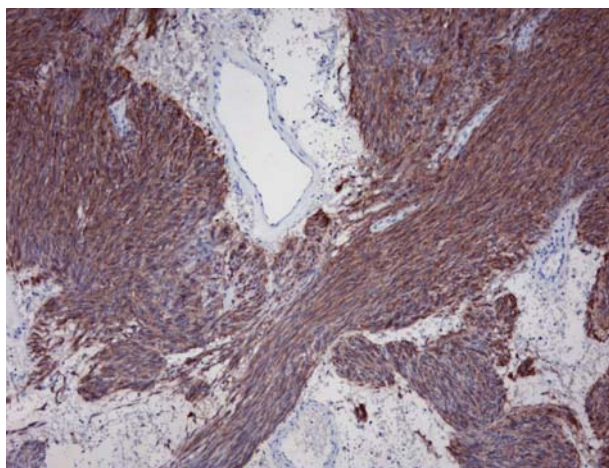


Рис. 4. Гастроинтестинальная опухоль тонкой кишки. Экспрессия CD117 в цитоплазме опухолевых клеток. $\times 250$

Таргетный препарат «Гливек» первоначально был создан для лечения хронического миелолейкоза. Позже было доказано, что он обладает высокой эффективностью при лечении ГИСО, а у больных с диссеминированными опухолями позволяет добиться полной или частичной ремиссии. В настоящее время гливек – единственный зарегистрированный в России препарат для лечения больных с диссеминированными формами ГИСО. Наиболее чувствительными к гливеку являются ГИСО с мутациями с-KIT в 11-м экзоне, встречающимися у 66% больных, а при локализации мутации в 9-, 13-м экзонах и в PDGFR-альфа, которые обнаруживаются примерно у 12% пациентов, наблюдается первичная резистентность к препарату, в связи с чем прогноз течения заболевания

менее благоприятный. В неясных случаях дифференциальный диагноз ГИСО приходится проводить с другими эпителиоидными и веретеноклеточными опухолями ЖКТ, брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства – как первичными, так и метастатическими.

Таким образом, в последние годы произошел настоящий прорыв в диагностике и лечении больных, прогноз которых совсем недавно был крайне неблагоприятным. Открытие мутации гена с-KIT и гливек кардинально изменило судьбу больных с ГИСО. В настоящее время экспрессия генов с-KIT и PDGFR-альфа выявлена во многих других злокачественных новообразованиях, в связи с чем изучается возможность применения гливек при таких опухолях, как рак легкого, молочной железы, простаты [10].

Диагностика и тестирование нейроэндокринных новообразований. Нейроэндокринные опухоли (НЭО) могут возникать в любых органах, где имеются эндокринные клетки: в поджелудочной железе, ЖКТ, легких, тимусе, гипофизе, надпочечниках, почках, яичниках, простате, молочной и щитовидной железах, коже и других органах. С 1907 г., когда С. Обендорфер впервые описал опухоли ЖКТ, которые он назвал карциноидами, прошло более 100 лет. С тех пор этим опухолям было посвящено очень много работ, но до настоящего времени отсутствуют достоверные данные об их истинном количестве. В последние годы был проанализирован большой архивный материал, включающий десятки тысяч пациентов с карциноидами, внесенными в Регистр США с 1973 по 2006 г. [8, 11]. Выявлена тенденция к постоянному росту числа НЭО: за этот период их число возросло примерно в 5 раз – с 1,09 до 5,25 на 100 тыс. населения в год. В дальнейшем аналогичные данные были получены в ряде европейских стран. Но все отмечают, что и эти данные неточны, поскольку в соответствии с Международной классификацией онкологических заболеваний ICD-O-3, ряд НЭО вообще не учитывается (так называемые доброкачественные опухоли или аденомы, в числе которых много эндокринных, в частности, инсулиномы поджелудочной железы). Новообразования этого типа в популяции встречаются значительно чаще, чем считалось до недавнего времени. Важно отметить, что большинство НЭО – это медленно растущие опухоли, которые возникают в основном у лиц трудоспособного возраста (до 40-50 лет), молодых людей и даже детей. Большинство НЭО располагаются в ЖКТ (более 67%), реже в легких (более 27%), при других локализациях они встречаются редко. Истинные карциноиды ЖКТ (опухоли, вызывающие карциноидный синдром) чаще всего локализуются в тонком (более 40%) и толстом кишечнике (более 27%), реже – в легких (более 25%) [8].

В настоящее время вместо единого термина – «карциноиды» ЖКТ – принят термин «нейроэндокринные опухоли», который базируется на сходстве

иммунофенотипа клеток эндокринной и нервной тканей, то есть экспрессии в них общих нейроэндокринных маркеров: нейрон-специфической энolahзы (NSE), хромогранаинов А, В и С, синаптофизина, CD56. НЭО ЖКТ могут продуцировать различные гормоны и вызывать эндокринные гиперфункциональные синдромы – гипогликемический (инсулинома), Золлингера – Эллисона (гастринома), Маллисона (глюкагонома), карциноидный (истинные карциноиды ЖКТ), АКТГ-эктопированный и другие. Истинные карциноиды ЖКТ продуцируют гормоны и пептиды (серотонин, субстанцию Р и ряд других), которые и ответственны за симптоматику карциноидного синдрома. Предварительный диагноз НЭО может быть поставлен на основании клинической картины и рутинного гистологического исследования, а уточненный – на основании ИГХ-исследования с помощью спектра МКАТ к нейроэндокринным маркерам, гормонам и пептидам.

В соответствии с классификацией ВОЗ (2010), НЭО ЖКТ и поджелудочной железы делятся на четыре основные группы:

- высокодифференцированные опухоли неопределенной степени злокачественности (функционирующие и нефункционирующие);
- высокодифференцированные эндокринные опухоли низкой степени злокачественности (функционирующие и нефункционирующие);
- низкодифференцированные эндокринные карциномы высокой степени злокачественности (мелко- и крупноклеточные эндокринные карциномы);
- смешанные экзoэндокринные карциномы.

Высокoдифференцированные НЭО ЖКТ и поджелудочной железы – это опухоли низкой или промежуточной степени злокачественности, а низкодифференцированные – высокой. Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (НЭК) обычно устойчивы к терапии и имеют тенденцию к быстрой диссеминации, что в короткое время приводит к летальному исходу. Поэтому самым важным аспектом морфологического заключения является принципиальное разграничение высокодифференцированных НЭО и низкодифференцированных НЭК. Большинство высокодифференцированных НЭО являются потенциально злокачественными новообразованиями, которые, тем не менее, прогрессируют довольно медленно, иногда в течение многих лет и даже десятилетий, и при своевременно начатом лечении имеют благоприятное клиническое течение. В соответствии с классификацией ВОЗ (Лион, 2010), по степени злокачественности (Grade) их делят на три группы: G1, G2 и G3. В группы G1 и G2 входят высокодифференцированные НЭО, а в группу G3 – низкодифференцированные НЭК. Определение степени злокачественности НЭО базируется на параметрах, которые характеризуют скорость деления и пролиферации опухолевых клеток – на определении

индексов митотической и пролиферативной активности (см. таблицу).

Определение степени злокачественности (Grade) НЭО

Grade	Митотический индекс на 10 репрезентативных полей зрения	Индекс Ki67, %
G1	<2	≤2
G2	2-20	3-20
G3	>20	>20

Величина индекса Ki67 принципиально влияет на выбор тактики лечения многих злокачественных новообразований, в том числе НЭО (рис. 5, 6). Определение митотического индекса и индекса Ki67 позволяет при морфологическом исследовании выделить опухоли с повышенным риском прогрессирования, к которым следует применять более интенсивные схемы лечения [1, 2].

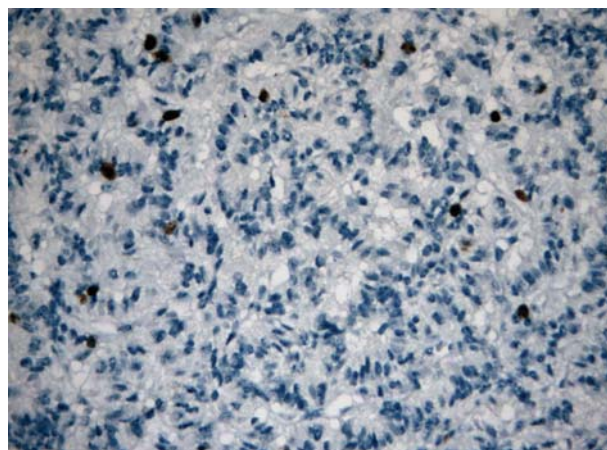


Рис. 5. Нефункциональная НЭО поджелудочной железы, Grade 2. Экспрессия Ki67 в ядрах небольшого количества опухолевых клеток (индекс Ki67>2%). ×250

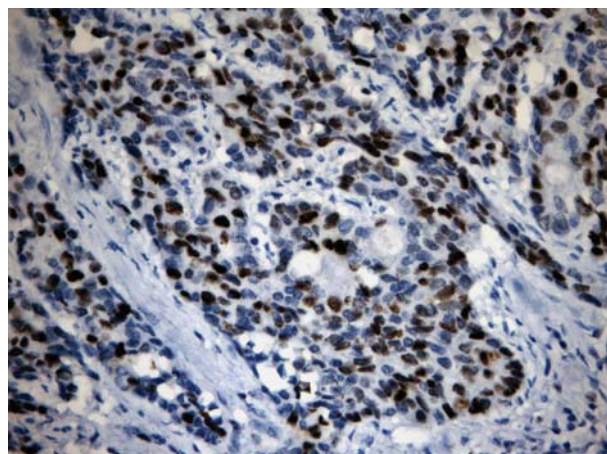


Рис. 6. Низкодифференцированная НЭК желудка, Grade 3. Экспрессия Ki67 в ядрах большинства опухолевых клеток (индекс Ki67>50%). ×250

Чтобы установить функциональный тип НЭО, используют МКАТ к спектру гормонов: инсулину, глюкагону, соматостатину, вазоактивному интестинальному полипептиду, панкреатическому полипептиду, гастрину, серотонину, АКТГ, кальцитонину и другим. В соответствии с типом гормона, который продуцируют клетки опухоли, их верифицируют как инсулиномы, глюкагономы, гастриномы, соматостатиномы, пипомы, випомы, кальцитониномы, карциноиды (серотонинпродуцирующие), нефункционирующие (если секретируемый гормон установить не удалось) и др. Нефункционирующие НЭО (или клинически «немые») – это самые сложные для постановки диагноза опухоли. Установить их нейроэндокринную дифференцировку в ряде случаев удается лишь по положительной реакции клеток с общими маркерами нейроэндокринной дифференцировки [9]. При своевременно и правильно поставленном диагнозе НЭО и адекватной терапии большинство пациентов даже при наличии метастазов в печени живут долго (иногда 10 лет и более) и с хорошим качеством жизни или полностью излечиваются. Исключением являются низкодифференцированные НЭК высокой степени злокачественности, для которых прогноз неблагоприятный.

В патологоанатомическом отделении МОНИКИ с 1975 по 2009 г. с помощью ИГХ-исследования было верифицировано 437 случаев НЭО ЖКТ, поджелудочной железы, легких, тимуса и опухолей без выявленного первичного очага у 132 мужчин и 306 женщин (в соотношении 1:2,3). Анализ полученных данных показал, что число выявленных НЭО возрастало из года в год, и в 2009 г. по сравнению с 1975 их количество увеличилось в 27,5 раза (с 2 до 55 случаев в год). Особенно заметным был рост в период с 2007 по 2009 г., что, конечно, объясняется и улучшением качества диагностики. Подавляющее число НЭО в нашей выборке локализовалось в поджелудочной железе, при этом у 11,9% случаев возраст пациентов не превышал 25 лет, были дети до 14 лет. Злокачественными оказались 36,3% всех НЭО, но эти показатели наверняка занижены, поскольку клинические данные о многих пациентах недостаточны, а дальнейшую их судьбу проследить не удавалось. Больше всего злокачественных НЭО было выявлено в тонком кишечнике (80%), тимусе (71,4%), толстом кишечнике (52,9%), легких; меньше всего – в поджелудочной железе (27,7%) и желудке (28,6%). Однако следует подчеркнуть, что большинство НЭО поджелудочной железы составляли инсулиномы – опухоли с наиболее доброкачественным клиническим течением, а из 77 опухолей других типов (гастриномы, глюкагономы, соматостатиномы, випомы, нефункционирующие) подавляющее большинство (84,4%) были злокачественными и имели метастазы (чаще всего в печень). Что касается распределения по полу, то наши сведения не совпадают с данными американского регистра. При всех исследованных локализациях НЭО (кроме легких

и прямой кишки, где было недостаточно наблюдений), при которых соотношение полов было равным, преобладали женщины: для поджелудочной – в 2,8 раза, для опухолей толстой и тонкой кишки – в 1,4-1,7.

Основным методом лечения НЭО этих локализаций является хирургическое вмешательство, которое возможно только при своевременном выявлении опухоли. В случае неоперабельной опухоли с множественными метастазами применяется биотерапия с использованием таргетных препаратов. Клетки НЭО могут экспрессировать пять типов рецепторов к соматостатину, чаще всего рецепторы 2-го типа, реже – 1-, 4-, 5-, 3-го типов (рис. 7, 8). Эти рецепторы и являются мишенями для таргетной терапии НЭО.

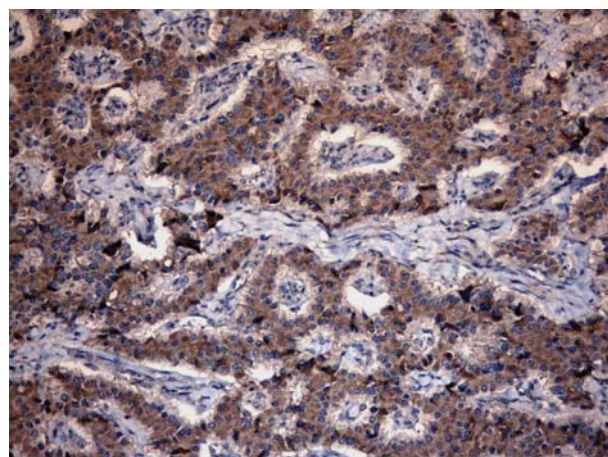


Рис. 7. Инсулинома поджелудочной железы, Grade 1. Экспрессия в клетках опухоли рецепторов к соматостатину 2-го типа. $\times 250$

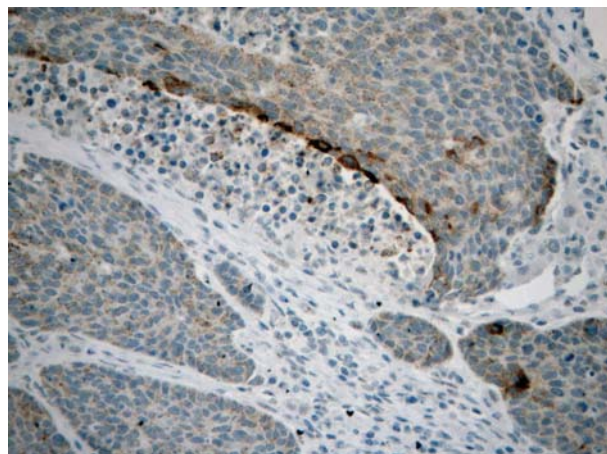


Рис. 8. Низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома толстой кишки, Grade 3. В части клеток опухоли – интенсивная экспрессия рецепторов к соматостатину 5-го типа, в остальных экспрессия выражена слабо. $\times 250$

Первыми препаратами, которые оказались весьма эффективными при лечении злокачественных НЭО, были аналоги соматостатина: октреотид, сандостатин

и их пролонгированные формы. При злокачественных НЭО ЖКТ применением аналогов соматостатина удается не только снизить уровень гормона в крови, но и контролировать терапевтический эффект у большинства пациентов со злокачественными карциноидами, гастриномами, глюкагономами, и у половины – со злокачественными инсулиномами. Использование этих препаратов контролирует симптомы болезни у 65-85% больных, у 10-45% наступает стабилизация роста опухоли, значительно реже – ее регрессия. Пятилетняя выживаемость пациентов с карциноидами кишечника при использовании сандостатина увеличилась до 67% (до его применения она составляла 18%).

В России пока накоплен небольшой собственный опыт лечения пациентов со злокачественными НЭО, у которых определяли экспрессию рецепторов к соматостатину. Так, проведение биотерапии 18 больным после циторедуктивных операций и без них (в режиме монотерапии и в сочетании с введением иммуно- и химиопрепаратов) позволило сделать обнадеживающие выводы: положительная динамика наблюдалась в 94% наблюдений. При этом эффективность лечения зависела от плотности рецепторов 2-го и 5-го типа на клетки, и при их большом количестве результаты были лучше, чем при их отсутствии [3].

Ангиогенез. Еще одной мишенью для таргетной терапии является ангиогенез, который играет важную роль в прогрессировании многих типов злокачественных опухолей. Противоопухолевый препарат «Авастин» («Бевацизумаб») – это МКАТ, которые избирательно связываются с биологически активным фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецепторами, что препятствует васкуляризации и росту опухоли. Сверхэкспрессия VEGF часто наблюдается в клетках рака толстой и прямой кишки, легкого, молочной, поджелудочной и предстательной желез. VEGF является мощным ангиогенным фактором, активирующим рецепторы эндотелия VEGF-R1, VEGF-R2 и VEGF-R3. В опухоли появляется сосудистая сеть, которая сильно отличается от сосудов здоровой ткани. Клетки эндотелия опухоли не образуют нормального монослоя и не могут полноценно выполнять барьерную функцию эндотелия. Важнейшая способность опухоли формировать собственную сеть сосудов послужила толчком для развития нового подхода лечения рака. Главной мишенью антиангиогенной терапии является VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста и его рецепторы, экспрессию которых позволяют выявить соответствующие МКАТ.

Исследования по применению авастина постоянно расширяются: изучается возможность его применения в комбинации с другими препаратами при метастатическом раке почки, раке поджелудочной железы и меланоме. Предварительные данные свидетельствуют о целесообразности продолжения и углубления проводимых исследований. Функцией ингиби-

ровать ангиогенез обладает также сунитиниб (сутент), а его мишенью является не только с-KIT, PDGFR-альфа и бета, но и рецепторы VEGF 1-го и 2-го типа.

Статистика заболеваемости и смертности от рака легких превышает суммарные показатели РМЖ, толстого кишечника и предстательной железы. В России ежегодно заболевают раком легкого 63-65 тыс. человек, а погибают – 60 тыс. больных, что составляет 20% всех умерших от злокачественных новообразований. Наиболее высокий уровень смертности от этой патологии приходится на мужчин в возрасте 70-79 лет. Роль патолога и ИГХ-диагностики на современном этапе онкологии можно проиллюстрировать цитатой из статьи, название которой говорит само за себя «Революция в раке легкого» [5]: «Еще недавно роль патолога в лечении рака легкого сводилась только к диагностике мелкоклеточной и немелкоклеточной карциномы. В настоящее время успехи молекулярно-таргетной терапии требуют более точного морфологического диагноза. Эксперты рекомендуют по возможности дифференцировать разные клеточные подтипы карцином легкого, а потенциальными мишенями для молекулярно-таргетной терапии рака легкого являются продукты мутаций гена K-ras, рецепторов EGF и VEGF. В течение десятилетий воспринимали рак легкого как очень агрессивное и обычно некурабельное заболевание, в лечении которого хирургические патологии играли лишь ограниченную роль. Сейчас роль хирургического патолога в диагностике и лечении рака легкого очень велика, и она постоянно возрастает».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таргетная терапия является наиболее перспективным направлением в лечении онкологических заболеваний. В настоящее время более 400 таргетных препаратов находятся на стадии клинических испытаний I и II фазы, поэтому в ближайшее время можно ожидать существенного увеличения спектра злокачественных новообразований, для которых потребуются уточненный морфологический диагноз и иммуногистохимическое тестирование, чтобы выявить соответствующие мишени в клетках опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбунова В.В., Орел Н.Ф. Нейроэндокринные опухоли: мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению // Эффект. фармакотер. 2010. №2. С.30-33.
2. Гуревич Л.Е., Корсакова Н.А. Морфологические факторы прогноза нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы // Эффект. фармакотер. 2010. №2. С.20-25.
3. Егоров А.В., Кондрашин С.А., Фоминых Е.В. и др. Аналоги соматостатина в диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей // Анн. хирург. гепатол. 2009. №4. С.1-7.

4. Иванов В.Г., Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. и др. Таргетная (целевая) терапия рака молочной железы. Миф и реальность // Рус. мед. журн. 2007. №14. С.1118-1122.
5. Cagle P.T., Allen T.C., Dacic S. et al. Revolution in lung cancer. New challenges for the surgical pathologist // Arch. Path. Lab. Med. 2011. V.135. P.110-116.
6. Gutierrez C., Schiff R. HER2. Biology, detection, and clinical implications // Arch. Path. Lab. Med. 2011. V.135. P.55-62.
7. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites // Sem. Diagn. Pathol. 2006. V.23. P.70-83.
8. Modlin I.M., Lay K.D., Kidd M.A. 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors // Cancer. 2003. V.97. P.934-959.
9. Sahin F.I., Yilmaz Z., Yagmurdur M.C. et al. Clinical findings and Her-2/neu gene amplification status of breast carcinoma patients // J. Path. Oncol. Res. 2006. V.12, No.4. P.211-215.
10. Sitho H., Sarlomo-Rikala M., Tynnenen O. et al. KIT and platelet-derived growth factor receptor alpha tyrosine kinase gene mutation and KIT amplification in human solid tumors // J. Clin. Oncol. 2005. V.23. P.49-57.
11. Yao J.C., Hassan M., Phan A. et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology and prognosis factors for neuroendocrine tumors in 35 825 cases in the United States // J. Clin. Oncol. 2008. V.26. P.3063-3072.

СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Т.А. Бокова

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

Изучено состояние микробиоценоза кишечника у 20 детей с метаболическим синдромом. Выявлены выраженные дисбиотические нарушения в виде снижения численности и метаболической активности индигенной микрофлоры и повышения активности анаэробных микроорганизмов. Доказана терапевтическая эффективность использования препаратов с пре- и пробиотическими свойствами в комплексной терапии детей с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: метаболический синдром, микробиоценоз кишечника.

BOWEL MICROBIOTICENOSIS IN CHILDREN WITH METABOLIC SYNDROME

T.A. Bokova

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

Bowel microbiocenosis was studied in 20 children with metabolic syndrome. Expressed dysbiotic disturbances were revealed manifesting in decreasing the number and metabolic activity of indigenous microflora and increasing the activity of anaerobic microorganisms. Therapeutic efficiency of preparations with pre- and probiotic properties was proved in complex treatment of children with metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, bowel microbiocenosis.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы во всём мире отмечается увеличение числа детей с ожирением, которое является одним из основных компонентов метаболического синдрома (МС) [5]. Одной из главных причин распространения ожирения служит алиментарный фактор.

Современные дети употребляют много жиров, легкоусваиваемых белков и углеводов при недостаточном количестве растительной клетчатки, не только богатой пищевыми волокнами, макро- и микронутриентами, но и оказывающей положительное влияние на микробиоценоз желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).