

Федеральное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации»

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Зав. Кафедрой: д.м.н. проф. Зуков Р.А.

Реферат на тему
Молекулярно-генетические методы
исследования в онкологии

Выполнила: ординатор 1-го года обучения,
специальности
онкология Матвейкина А.А

Проверил: к.м.н., доцент Гаврилюк Д.В.

Д.В. Гаврилюк

Красноярск, 2021

Частота онкологических заболеваний во всем мире до сих пор остается высокой. В соответствии с данными ВОЗ, смертность от рака к 2030 году может возрасти на 45% из-за старения населения [1]. По этой причине усилия многих исследовательских групп направлены на поиски чувствительных и специфических биологических маркеров для ранней диагностики, прогноза и наблюдения за пациентами в процессе лечения различных онкологических заболеваний.

Морфологические классификации ВОЗ различных опухолей долгое время были востребованы преимущественно патологами, и в меньшей степени - клиницистами, однако сегодня становится понятно, что морфофенотип опухолевых клеток и структура ткани в значительной степени определяют течение, прогноз заболевания и эффективность лечения. Молекулярная же диагностика опухолей ворвалась в клиническую онкологию после получения результатов клинических исследований с успешным применением ритуксимаба для CD20-позитивных лимфом, трастузумаба для HER-2/neu-позитивного рака молочной железы, эрлотиниба и гефитиниба для EGFR-мутированной аденокарциномы легкого в 1998-2004 годах. Данные события в области терапии злокачественных новообразований неизбежно привели к изменению парадигмы диагностического и лечебного процесса: приоритетной задачей онкологии сегодня становится индивидуализированная терапия; формируется запрос клиницистов с требованием точного развернутого морфологического диагноза с указанием не только гистологического типа и варианта опухоли, но и возможных клеточных мишеней, будь то поверхностные мембранные антигены опухолевых клеток, генетические мутации ряда тирозинкиназ, гиперэкспрессия определенных белков или наличие рецепторов стероидных гормонов на поверхности опухолевых клеток, на которые можно воздействовать имеющимися в арсенале химиотерапевта препаратами. [2].

Таким образом, рутинная светооптическая микроскопия гистологических и цитологических препаратов, т.е. собственно морфологическая диагностика, дополнилась, в зависимости от необходимости и возможностей клиники, рядом

дополнительных исследований: электронная микроскопия, иммуногистохимическое исследование на гистологических и цитологических препаратах (ИГХ и ИЦХ), флуоресцентная и хромогенная *in situ* гибридизация (FISH и CISH), полимеразная цепная реакция (ПЦР), биологические микрочипы, секвенирование нового поколения, лазерная конфокальная микроскопия и другие. Данные методики направлены на то, чтобы не только дать развернутый морфологический диагноз для определения адекватной тактики ведения пациента, но и в некоторой степени объективизировать данные морфологического исследования. И в части случаев их использование позволяет это сделать. Однако, на пути внедрения в рутинную практику все большего числа дополнительных методик, возникает все больше вопросов как по интерпретации полученных данных, так и по соотношению и корреляции их между собой и с результатами рутинного морфологического исследования. Кроме того, возникают новые проблемы в области организации морфологической службы в современных условиях. Стоит ли отдать дополнительные молекулярно-генетические исследования в руки специализированных лабораторий, частных или государственных, отдельных от патоморфологических отделений, или же данные исследования должны проводиться совместно или самими патоморфологами? Как контролировать работу молекулярно-генетических лабораторий? Что делать, если результаты морфологического исследования и других методов не совпадают между собой или даже разнятся в разных лабораториях и учреждениях? Кому доверять?

Данные вопросы широко обсуждаются профессиональной общественностью последние 15 лет. Уже создана большая сеть частных лабораторий, предоставляющих услуги в области молекулярно-генетических анализов при различных заболеваниях. Такие лаборатории развиваются быстро, часто применяют новейшие, иногда невалидированные технологии, используют различные материалы для исследования, а также различные реактивы. Все это

требует проверки не только временем, но и специалистами. Однако, при такой организации диагностического процесса патологи часто не принимают участия в формировании окончательного заключения и не могут сопоставить или «проверить» полученные результаты, в то время как рутинное морфологическое исследование, дополненное результатами молекулярногенетических тестов, может дать информации не в разы, а на порядок больше, чем исследования, проведенные по отдельности. Такая междисциплинарная оценка полученных результатов позволяет более осмысленно подойти к пониманию клинических проявлений заболевания у конкретного больного. Именно в учреждениях, где молекулярно-генетические лаборатории внедрены в структуру патоморфологического отделения, идет накопление исключительно важной информации, необходимой для дальнейшего развития онкологии в частности и медицины в целом. Время поголовного поверхностного увлечения молекулярной генетикой должно пройти. Становится понятным, что просто полная расшифровка генома человека не помогает в решении проблем конкретного онкологического пациента. [4]. Необходимо выявлять не просто молекулярногенетические аномалии, а их разновидности применительно к определенной опухоли с определенным гистотипом и вариантом; анализировать не просто имеющиеся молекулярногенетические изменения, а их значение для данной опухоли и данного пациента. Поэтому именно светооптическая микроскопия, т.е. рутинная морфологическая диагностика, главным принципом которой остается сравнительное (с нормальной тканью) морфологическое исследование, по-прежнему должна лежать в основе любых дополнительных тестов, быть базой не только при решении вопроса о необходимости применения тех или иных дополнительных методов, при выборе материала для дополнительных исследований, но и, что гораздо важнее, при анализе их результатов. Сегодня мы по-прежнему далеки от победы над онкологическими заболеваниями. Применение таргетных препаратов на данный момент позволяет увеличить безрецидивную и/или общую выживаемость всего на несколько

месяцев. Кроме того, значительная часть пациентов (не менее четверти), имеющая молекулярногенетические мишени для таргетных препаратов, резистентна к проводимой терапии.

Такие результаты неизбежно должны наводить на мысль, что для развития в новом направлении с целью лучшего и более глубокого понимания проблемы биологии рака, необходимо объединение усилий и знаний разных специалистов (клиницистов, патоморфологов, молекулярных генетиков, биологов и других). Кроме того, в современных экономических реалиях нельзя забывать и о стоимости диагностики и лечения каждого конкретного пациента, ведь каждый дополнительный метод исследования не только требует большего объема материала и большего времени, но и значительно удорожает диагностику. Следовательно, необходимость применения любого дополнительного метода должна быть строго обоснована. Ни в коей мере не умаляя ценности дополнительных исследований, в особенности молекулярно-генетических, сегодня невозможно поставить диагноз с помощью ИГХ или молекулярно-генетического анализа, не имея предположительного диагноза на уровне светоптической микроскопии. При этом для каждого конкретного больного чрезвычайно важным является сохранение и экономия имеющегося биологического материала при проведении всего комплекса диагностических методов с целью получения максимума значимой клинической информации для выбора адекватных лечебных мероприятий. Именно поэтому развитие и внедрение современных дополнительных методов исследования представляется наиболее целесообразным и с научной, и с практической, и с экономической точек зрения именно в рамках патоморфологического отделения.

Кроме того, становится все более очевидной необходимость как можно в большем объеме обучать молодых специалистов-морфологов молекулярной генетике и другим разделам, приобретающим в настоящее время все большее значение не только для науки, но и для ежедневной практики, не забывая в то же время, что

основой основ, фундаментом, на который должны лечь новые знания, по-прежнему является светооптическая микроскопия и знания о патогенезе, гистогенезе, дифференцировке опухолей и нормальных тканей.

Литература

1. Gonzalez-Masia Jose A. Circulating nucleic acids in plasma and serum (CNAPS): applications in oncology / Jose A. Gonzalez-Masia, Damian Garcia-Olmo, Dolores C. Garcia-Olmo // *OncoTargets and Therapy*. — 2013. — № 6. — С. 819—820.
2. Diaz Luis A. Jr Liquid Biopsies: Genotyping Circulating Tumor DNA / Luis A. Diaz Jr, Alberto Bardelli // *Journal of Clinical Oncology*. — 2014. — № 6. — С. 581.
3. Murtaza M. Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA / Muhammed Murtaza, Sarah-Jane Dawson, Dana W.Y. Tsui et al. // *Nature*. — 2013. — № 497. — С. 108.
4. Тамкович С.Н. Циркулирующие ДНК крови и их использование в медицинской диагностике / С.Н. Тамкович, В.В. Власов, П.П. Лактионов // *Молекулярная биология*. — 2008. — № 1. — С. 18—19.