

Молекулярные

(клеточные, тканевые, биологические)

маркеры опухолей:

- Определяются непосредственно в опухолевой ткани или в субклеточных фракциях (цитозоль, мембраны и т.п.).
- Характеризуют биологические особенности опухоли: способность к пролиферации или метастазированию, гормональную и/или лекарственную чувствительность и др.

Два этапа использования тканевых маркеров



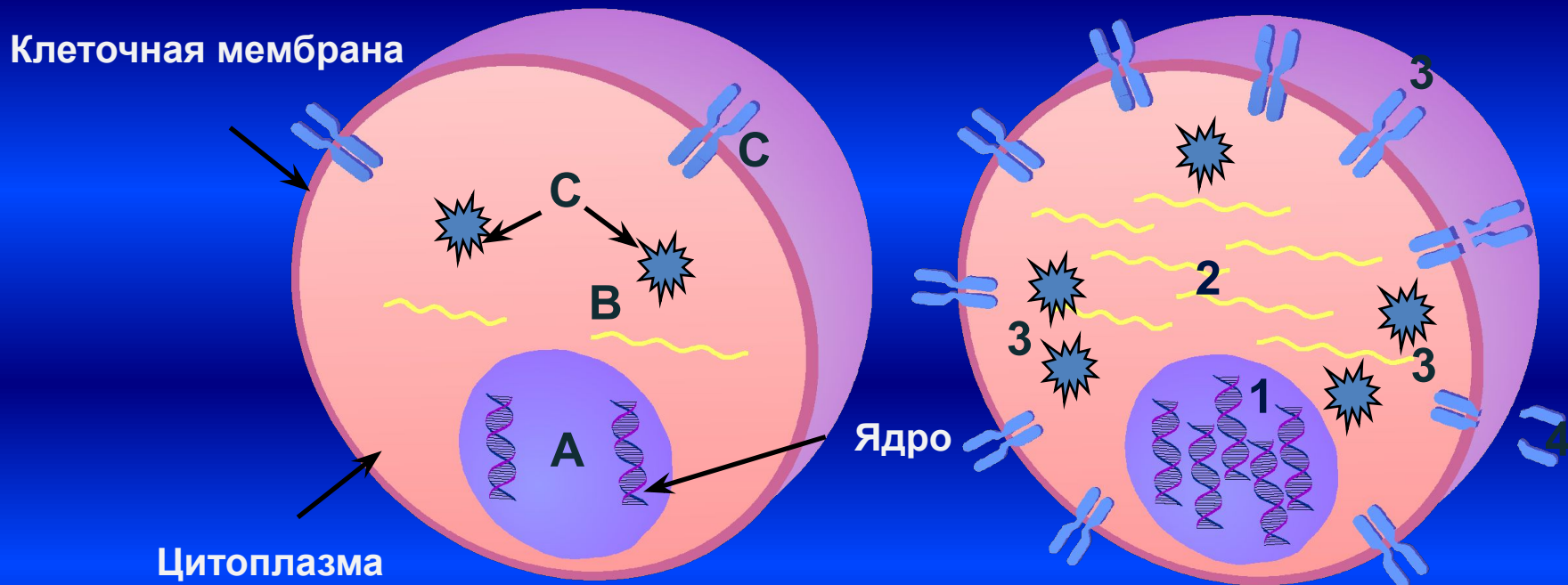
Основные условия включения маркера в схему обследования больного и использования результатов для выбора лечения

- Использование маркера должно приводить к более благоприятным результатам лечения - **увеличению безрецидивной или общей выживаемости и/или улучшению качества жизни и/или снижению стоимости лечения.**
- Эти преимущества должны иметь **I уровень доказательности** (ASCO) – доказательства получены либо в специальном большом рандомизированном проспективном исследовании, либо в результате мета-анализа большого числа относительно небольших проспективных исследований.
- Необходимы **стандартизованные воспроизводимые методы** с четко обозначенными критериями, а также наличие внутренних и внешних **программ контроля качества.**

Где и как определяют биологические маркеры?

Нормальный уровень маркера

Амплификация/гиперэкспрессия



A = ДНК
B = мРНК
C = белок

1 = ↑ увеличение количества копий гена

2 = ↑ более высокий уровень транскрипции мРНК

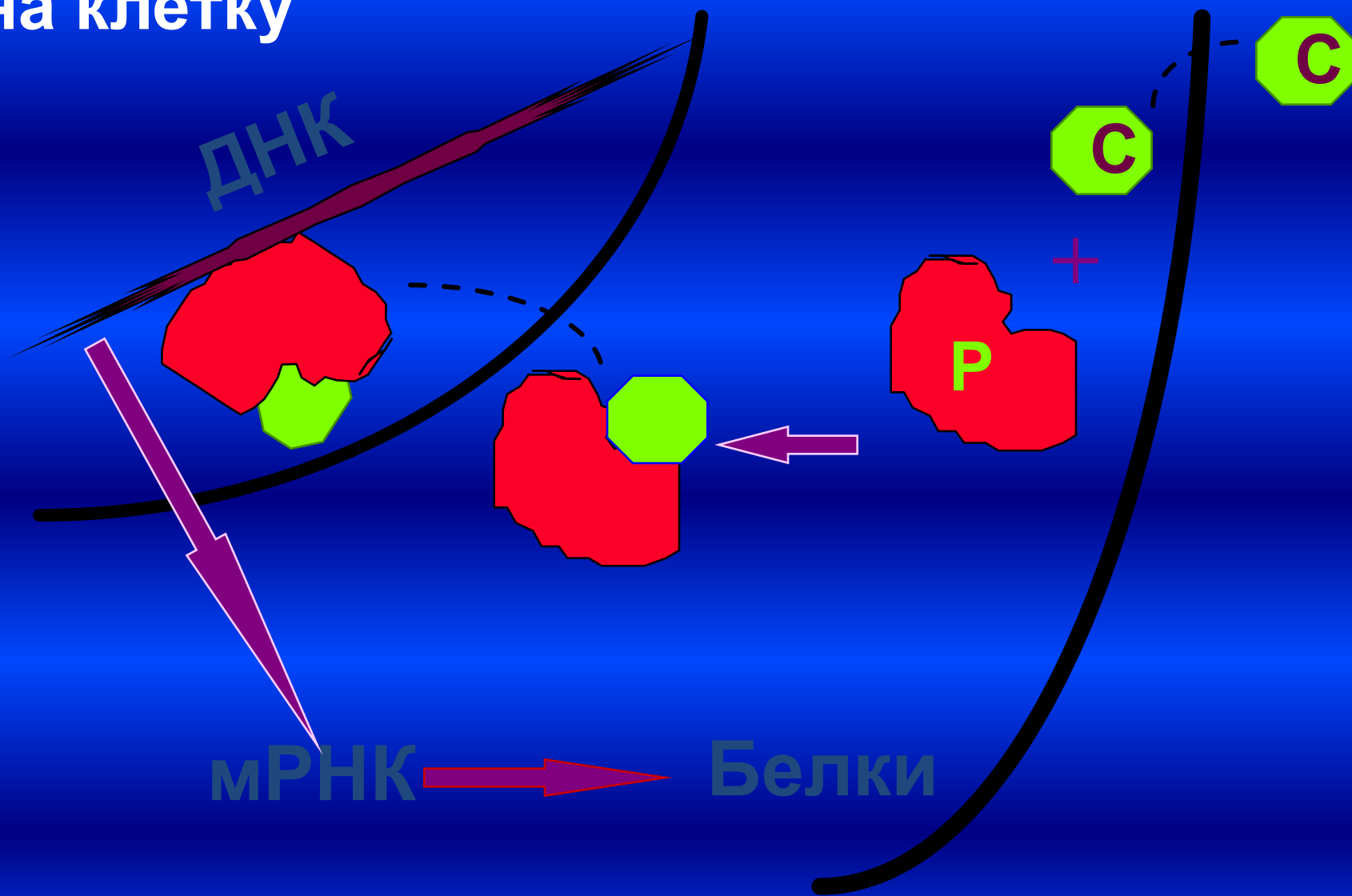
3 = ↑ увеличение количества белка в/на клетке

4 = ↑ секреция белка или его фрагмента

Изменение функциональной активности белка

- *Рецепторы стероидных гормонов – критерий чувствительности к эндокринной терапии*

Схема действия стероидных гормонов на клетку



Основные методы определения рецепторов стероидных гормонов

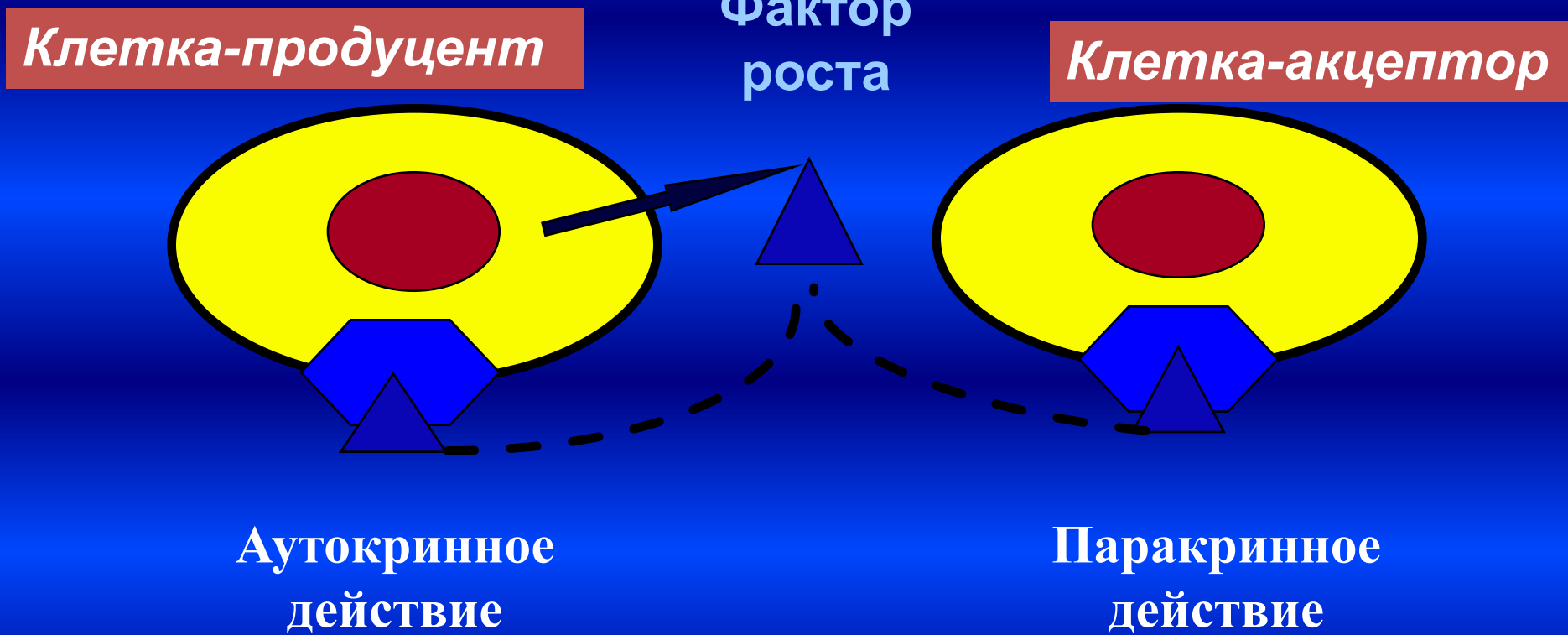
Метод	Преимущества	Недостатки
Радио-лигандный	Объективный количественный метод, легко поддающийся контролю и позволяющий оценить функциональную активность рецепторов	Нельзя четко определить принадлежность рецепторов опухолевым клеткам. Необходимость использовать только свежезамороженные ткани.
Иммуногистохимический (ИГХ)	Можно четко определить принадлежность рецепторов именно опухолевым клеткам. Возможность работы с архивным материалом (блоки и стекла).	Полуколичественный метод, не охваченный программами контроля качества . Не оценивает функциональную активность рецепторов.

Клиническое значение определения рецепторов стероидных гормонов

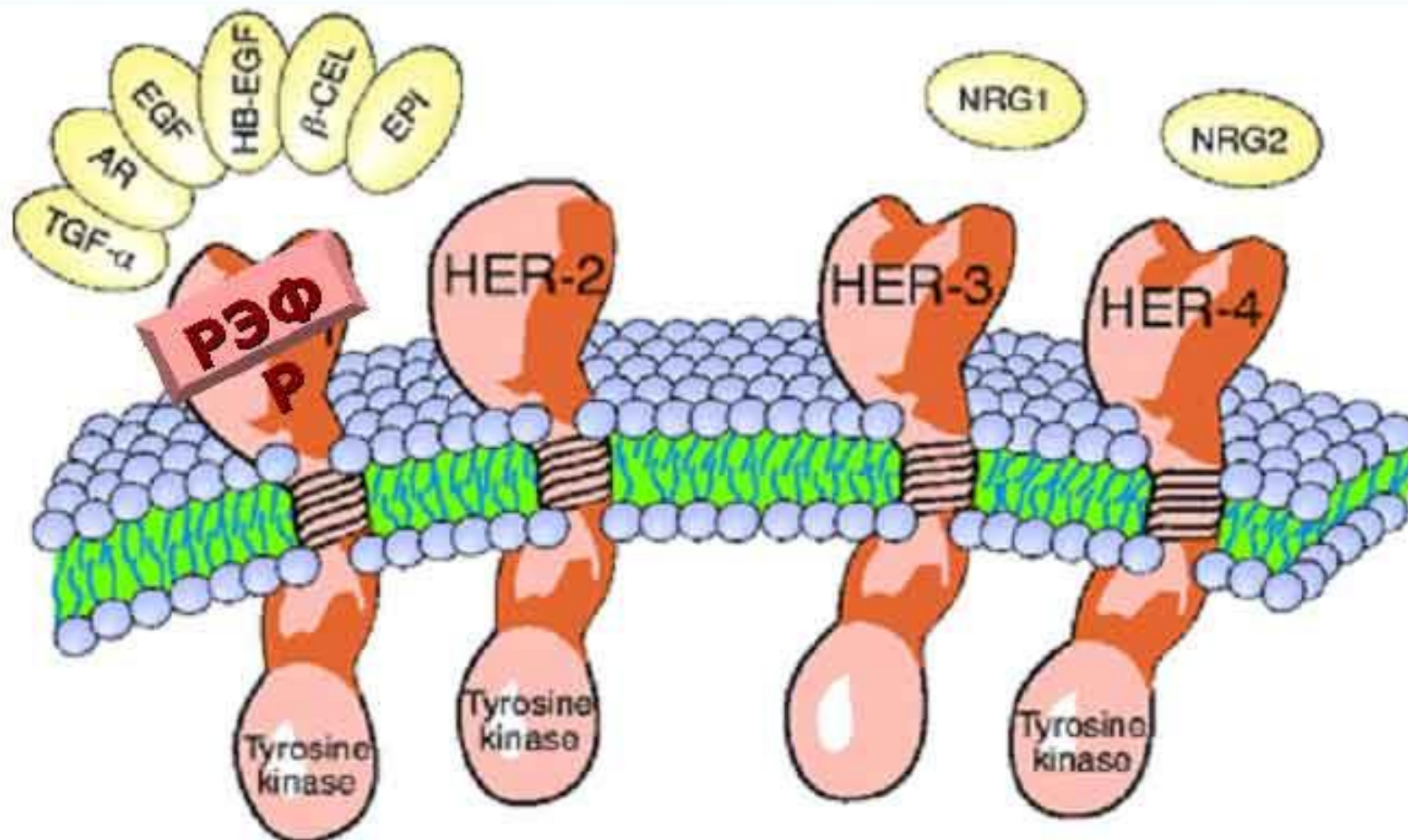
✓ Подтверждено мета-анализом, включавшим **37000** больных операбельным раком молочной железы, участвовавших в 55 рандомизированных исследованиях

- *Факторы роста и их рецепторы* – показатель способности опухоли к саморегулируемой пролиферации.

Общая схема продукции и действия факторов роста



Семейство трансмембранных тирозинкиназных рецепторов *c-erbB* или **HER** (Human Epidermal growth factor Receptor)



РЕЦЕПТОР ЭФР

Конъюгаты факторов роста и ТОКСИНОВ

Лиганд-связывающий домен

Cys

Cys

P

Киназный участок

P

Аутофосфорилируемый фрагмент

Y

Блокаторы связывания лиганда с рецептором;

Трансмембранная спираль

Ингибиторы тирозинкиназы



- *HER2/neu (c-erbB-2)*
– мишень для
специфической терапии

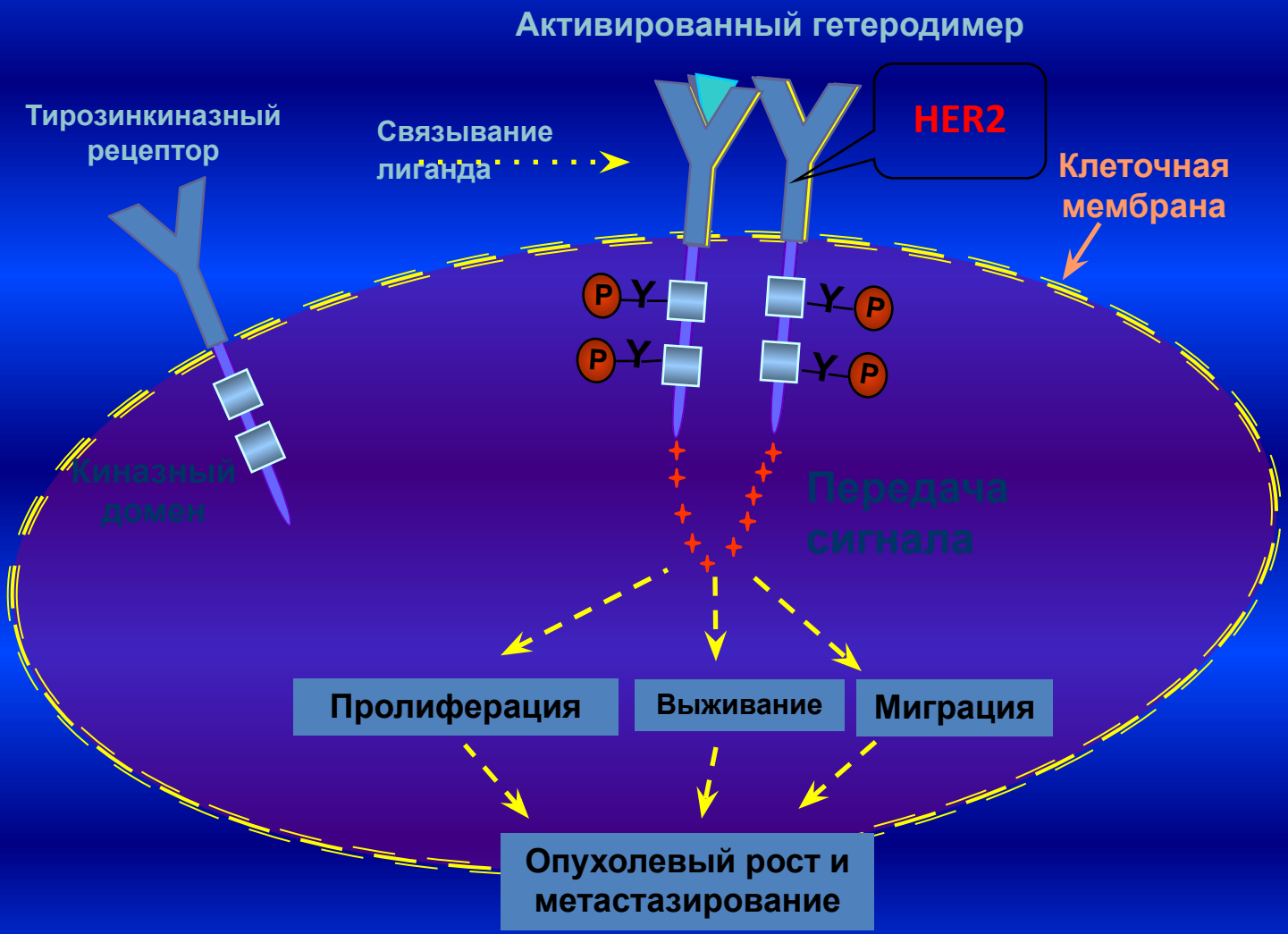
Что такое *HER2/neu* ?

(*H*uman *E*pidermal growth factor *R*eceptor *2*)

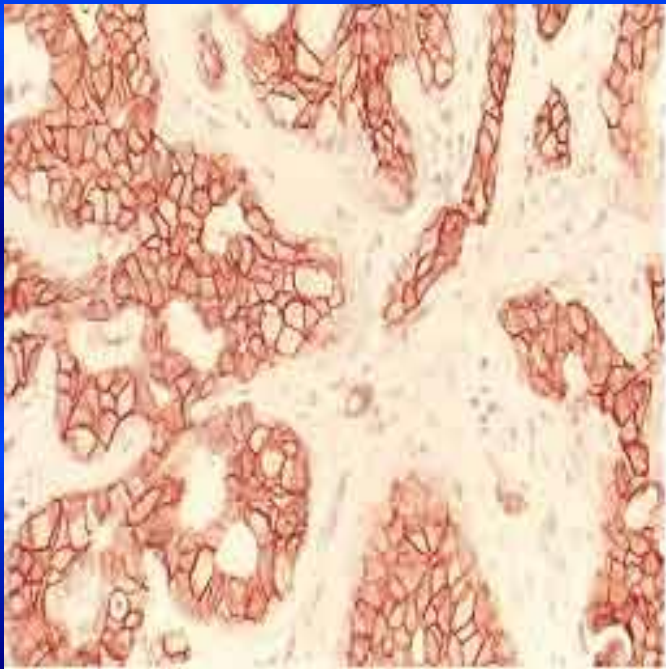
□ *Представитель семейства*

трансмембранных тирозинкиназных рецепторов, продуктов онкогенов группы *c-erbB*, в которое входит РЭФР, - одной из важнейших систем передачи митогенного сигнала.

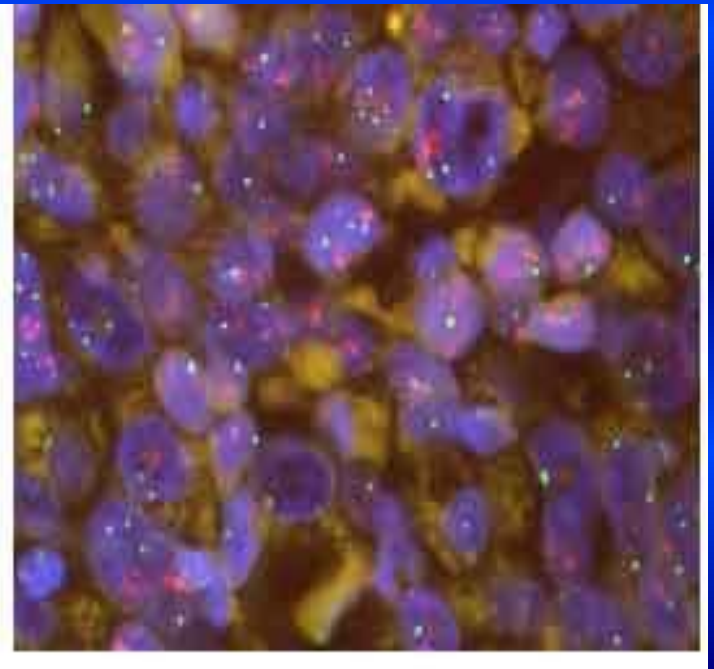
□ *Уникальный рецептор-диспетчер,* который, *не имея собственного лиганда,* образует наиболее функционально активные димеры с другими рецепторами своего семейства и усиливает их эффекты.



- **Иммуногистохимический метод** визуализации белка на опухолевых клетках – первичный скрининг:

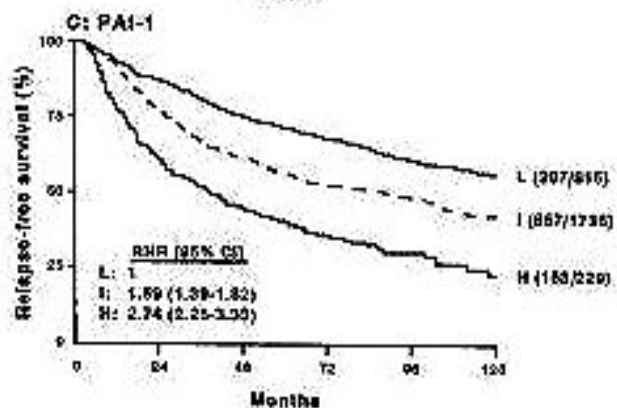
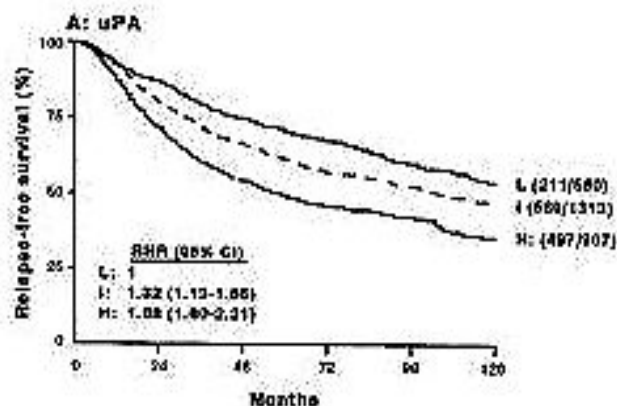


- **Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH)** для оценки амплификации гена при ИГХ 2+:



- Прогностическая ценность исследования HER2/neu при раннем РМЖ неоднозначна, однако с 2005 г. этот маркер включен в число факторов, учитываемых в т.н. Сент-Галленском прогностическом индексе.
- Есть данные о том, что опухоли с амплифицированным геном HER2/neu слабо реагируют **на эндокринную терапию**, но чувствительны к последующей химиотерапии.
- Показано, что больным с HER2/neu+ опухолями следует рекомендовать **более интенсивные режимы химиотерапии с использованием антрациклинов**.

Безрецидивная выживаемость больных раком молочной железы в зависимости от уровня uPA и PAI-1 в опухоли



- Foekens et al. (2000) исследовали опухоли **2780** больных. Срок наблюдения – до 10 лет.
- **Риск возврата** заболевания возрастает в **1,88** раза при высоком уровне **uPA** в опухоли (**>1,21** нг/мг белка).
- **Риск возврата** заболевания возрастает в **2,74** при высоком уровне **PAI-1** в опухоли (**>45,28** нг/мг белка).

В лаборатории клинической биохимии РОНЦ

- Для определения цитозольной концентрации uPA, tPA and PAI-1 использованы наборы для ИФА, разработанные Department of Experimental and Clinical Endocrinology, Academic Hospital St Radboud, University of Nijmegen, the Netherlands.
- Обследовано 917 больных злокачественными и доброкачественными опухолями различных локализаций: 102 больных раком молочной железы, 40 больных раком и 82 больных доброкачественными заболеваниями яичников; 58 больных немелкоклеточным раком легкого; 81 больной раком толстой кишки; 97 больных раком желудка; 121 больная раком и 18 больных с гиперпластическими изменениями эндометрия; 44 больных раком пищевода, а также 65 больных опухолями и опухолеподобными поражениями костей различного гистологического строения, 44 больных меланомой и 19 – доброкачественными пигментными заболеваниями кожи, 44 больных раком и 102 пациента с аденомой и другими заболеваниями щитовидной железы.



Роль матриксных металлопротеиназ в опухолевой прогрессии

