



Республиканский
клинический
онкодиспансер МЗ
Татарстана

История возникновения иммуногистохимической
диагностики

Проф. С.В. Петров

*Референсная по региону «Волга» лаборатория
иммуногистохимической диагностики опухолей (ИДО)
Республиканского клинического онкологического
диспансера
МЗ Республики Татарстан, Казань*

ноябрь 2017г.



- Первые упоминания об опухолевом заболевании обнаружены Эдвином Смитом на египетских папирусах, написанных около 2.500 - 3.000 лет до н.э. После описания заболевания (по-видимому, всё-таки рака молочной железы), просто констатируется "лечения ему нет".
Гиппократ (относительно рака вообще) указывал "лучше отказаться от лечения вообще.... ибо лечёные умирают быстро.."
Гален привел сравнение симптомов рака с клешней краба и первым
 - предложил широко иссекать рак молочной железы "чтобы не оставить ни одного корня".Амбруаз Паре описал увеличение подмышечных "желез" как результат рака молочной железы.
Генри Ле Дран (19-й век) первым выдвинул теорию о стадийной прогрессии рака:
 - «возникая в органе, болезнь затем распространяется в лимфоузлы и затем по всему организму».

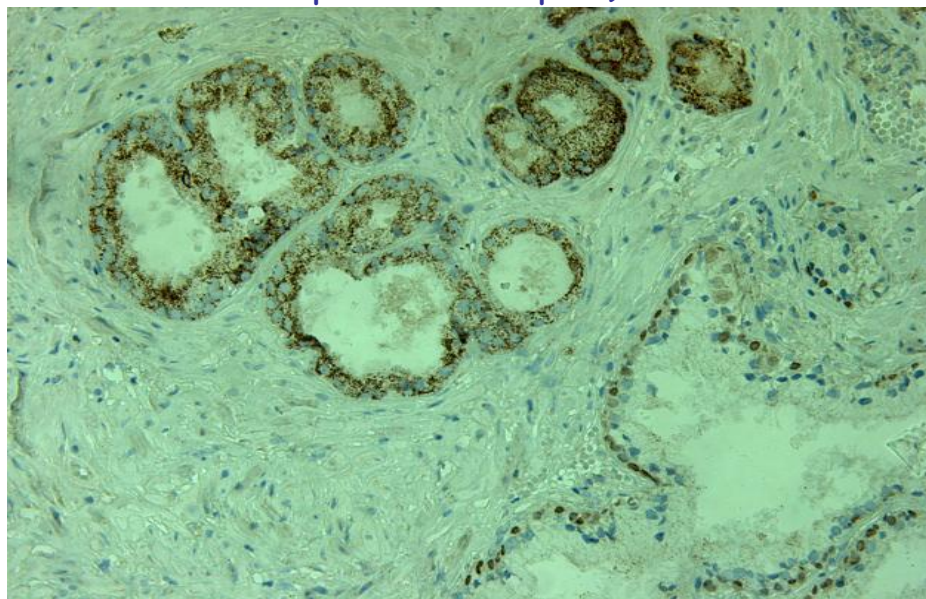


Опухоли нередко скрываются под маской
других патологических процессов



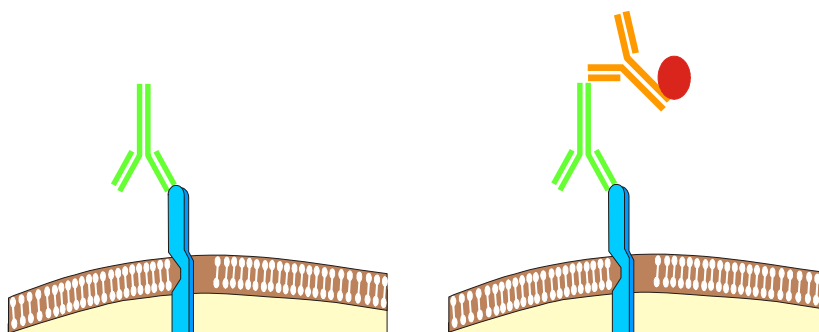
- Акад. Н.А. Краевский:
«Вот бы создать такую краску, которая отличала бы злокачественную опухоль от доброкачественной!», 1978 г.

РТЖ и норма: PIN-коктейль (АМАСР-
рацемаза и р63)



- А. Coons (1940)-первые публикации с применением метода иммунофлюоресценции
- Затем появились новые метки, такие как родаминизотиоцианат (красный флуоресцентный краситель), ФИТЦ (зеленый флуоресцентный краситель) и др. В середине 60-х годов были разработаны ферментные метки, визуализируемые с помощью специальных гистохимических методов (Avrameas et al., 1966, Nakane et al., 1966). Дальнейшие успехи развития иммуногистохимии были связаны с созданием пероксидаза-антипероксидазного метода (Sternberger et al., 1970), значительно повысившего чувствительность реакции, и методов выявления антигенов в фиксированной формалином и заключенной в парафин ткани (Mason et al., 1969, Sternberger et al., 1970, Shi et. al., 1991, 1992).
- Shi et al.(1992)- описан метод демаскировки антигенов (AR)

Принцип иммуногистохимии



- В 1975г. Kohler и Milstein разработали принципиально новый способ получения антител - «метод моноклональных антител» («гибридная технология»), который основан на методе гибридизации соматических клеток. Осуществив слияние миеломных клеток со спленоцитами иммунонизированного животного, удалось получить большое разнообразие гибридных клеток, обладавших как способностью к непрерывному размножению, так и способностью секретировать иммуноглобулин. Соответствующий скрининг позволяет отбирать те клоны, клетки которых продуцируют антитела, представляющие интерес для диагностики. Так появилась возможность получать в большом количестве «чистые» популяции иммуноглобулинов, как высоко чувствительных биологических маркеров опухолевых и др. клеток и их компонентов.

- Иммуногистохимию на криостатных срезах с целью диагностики опухолей человека с помощью поликлональных антител начали использовать в конце 50-х - начале 60-х годов XX века (Hiramoto R., Pressman D., 1957 и др.).
- C.R. Taylor (1974) - им впервые в мире с помощью поликлональных антител показана монотипия по лёгким цепям Ig- в плазмацитоме.
- C.R. Taylor, с 1994 г. –статьи и книги по практическому применению ИГХ в диагностической патологии.

- В нашей стране первые иммуногистохимические работы были выполнены примерно в это же время. В СССР: в 1960 г – лаборатория акад. Л.А.Зильбера в НИИ микробиологии впервые в стране применила метод Кунса.
- 1961-64 гг — метод Кунса применён для исследования сосудов в НИИ морфологии человека В.С. Рукосуевым и Н.А. Пробатовой
- в 1972-1974 гг – работы В.Н. Денисова по использованию поликлональных антител для исследования опухолей мягких тканей (из лаборатории Н.Т. Райхлина, ВОНЦ им. Н.Н. Блохина)
- В 1991 г - работы М.В. Угрюмова (исследование ЦНС)

- **В начале 80-х годов был создан для повседневной диагностики опухолей ряд отечественных моноклональных антител (в Москве, в лабораториях профессоров А.Ю. Барышникова - МКАТ «ИКО» и Ю.М. Васильева, затем Е.Б. Мечетнера и А.В. Филатова).**
- **В отделе иммуноцитохимии Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого Национальной Академии Наук Украины в период с 1983 по 1991 гг. С.П. Сидоренко и Е.П. Ветровой были получены моноклональные антитела серии «ИПО» (прежнее название – Институт проблем онкологии), среди них наиболее известные - к антигенам CD95, CD150, ИПО-38.**

- В Санкт-Петербурге первые иммуногистохимические исследования начались в 1983 г. в патологоанатомической лаборатории (руководитель – проф. К.М. Пожарисский) НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова сначала в связи с диагностикой злокачественной фиброзной гистиоцитомы (К.М. Пожарисский, А.Ю. Никитин), а затем – злокачественной гемангиоэндотелиомы (К.М. Пожарисский, А.Ш. Кыштобаева).
- Более широкое развитие они получили в середине 90-х годов, когда практическое значение приобрело иммуногистохимическое определение рецепторов эстрогенов и прогестерона при раке молочной железы. Приблизительно в это же время была значительно расширена панель антител для гистогенетической диагностики сарком мягких тканей и злокачественных лимфом. С конца 90-х годов в лаборатории иммуногистохимические методики использовались практически при всем разнообразии опухолей.

- Сейчас ИГХ исследования используются в практической работе Областного патологоанатомического бюро (начальник – В.Н. Чибисов), Северо-Западном медицинском университете им. Мечникова (зав. иммуногистохимической лабораторией проф. Ю.А. Криволапов), характеризующиеся широкой панелью антител и высоким качеством проводимых реакций. В отдельных лабораториях г. Санкт-Петербурга (Городской онкологический диспансер, медсанчасть МЧС и др.) проводятся иммуногистохимическое определение экспрессии широкого ряда диагностических молекул. В конце 2002 г. в центральном научно-исследовательском рентгенорадиологическом институте по инициативе его директора академика РАМН А.М. Гранова проф. К. М. Пожарисским создана специализированная лаборатория иммуногистохимии (сейчас – зав. лаб. д.м.н. Раскин Г.А.)

- В НИИ им. П.А. Герцена (зав. ПАО акад. Г.А. Франк) ИГХ диагностика стала применяться первой в стране, с1991 года Л. Литвиновой (вариант флюоресцентной диагностики). Пероксидазная технология была внедрена в 1995 г., когда в ПАО НИИ им. П.А. Герцена перешла из НИИ «Биотехнологии» д.б.н. Л.Э. Завалишина.
- Тогда же ИГХ диагностика опухолей началась в МОНИКИ им. Владимирского (зав. ПАО проф. И.А. Казанцева), НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина (зав. ПАО акад. Ю.Н. Соловьёв, затем проф. Н.Н. Петровичев).

- Иммуногистохимические методы в прикладном аспекте широко представлены в печати (Райхлин Н.Т. 1984, Трояновский С.М. и др. 1989, Пинчук В.Г. и др. 1990, Угрюмов М.В. 1991, Франк Г.А. и др. 1992, Глузман Д.Ф. и др., 1993, 1998, Белоус Т.А. и др. 1994, Аничков Н.М. и др. 1994, Петров С.В. и др. 1995, 1996, 1998, 2000, Смирнов А.В. и др. 1993, 1995, 1996, 1998, Петровичев Н.Н. и др. 1995, Казанцева И.А. и др. 1996, Пальцев М.А. и др. 1995, 1997, Гуревич Л.Е. 1997, Ковальский Г.Б. 1999, Эллингиди В.Н. и др. 2002, Полак Дж. и др. 1987, De Lellis R. 1988, Azar H. 1988, Taylor C. et al. 1994, 2006, Dabbs D. 2002, 2004, 2010).

- Вопросы иммуногистохимии опухолей в течение ряда лет регулярно обсуждались на научно-практических конференциях, проводимых в Москве проф. Н. Н. Петровичевым в Российском Онкологическом Научном Центре им. Н.Н. Блохина РАМН и посвященных изучению морфологии опухолей (1993-2008), в Санкт-Петербурге проф. К.М. Пожарисским. В Киеве в 1988-1990 гг. Институтом экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого совместно с сотрудниками ОНЦ АМН СССР и Института иммунологии МЗ СССР были проведены 3 семинара “Моноклональные антитела к дифференцировочным антигенам лимфоцитов и их применение в онкологии, гематологии, клинической иммунологии”.

РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 2001



Один из первых российских семинаров по
диагностике РМЖ, Москва, 2008 г.



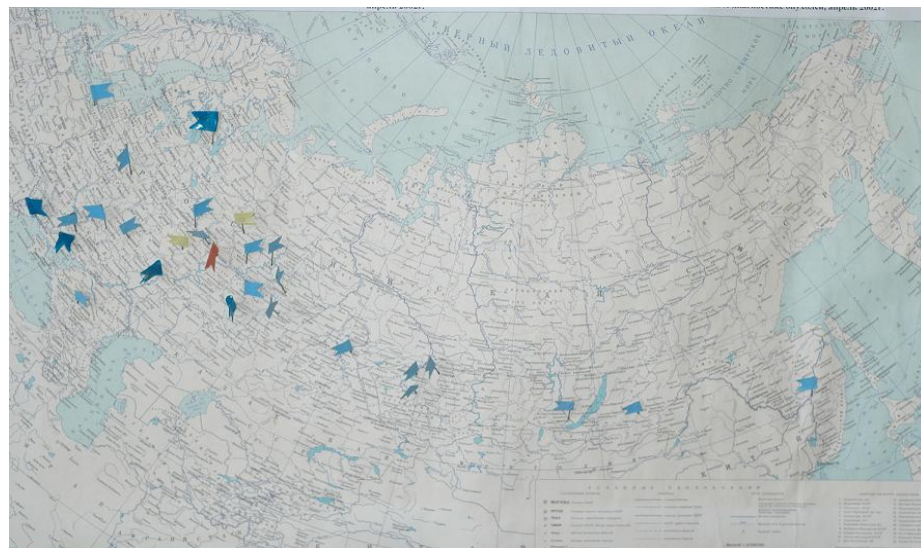
Российская конференция по
РМЖ в Нахабино, 2009 г.



- Большим успехом у врачей сейчас пользуются циклы по ИГХ, которые ввёл в программу кафедры патологической анатомии МАПО (Москва) академик РАМН профессор Г.А. Франк.
- Важно отметить, что практические вопросы применения ИГХ регулярно обсуждаются на пленумах и съездах Российского общества патологоанатомов,
- ежегодных конгрессах РООП.

- Определённое значение во внедрении иммуногистохимии в онкологическую практику имели Всероссийские школы-семинары, проводимые в Казани (1998, 1999, 2000, 2002, 2004, 2008, 2009, 2010, 2011 г.г.) на базе Республиканского Клинического Онкологического Диспансера (гл. врач - проф. Хасанов Р.Ш.). Участие в этих школах-семинарах в качестве лекторов ведущих онкоморфологов России и ряда зарубежных стран (Испании, Дании, Израиля и др.), прицельное рассмотрение наиболее актуальных вопросов иммуногистохимической диагностики опухолей обеспечивает их высокий профессиональный уровень, информативность и позволило слушателям получить представление о современном состоянии ИГХ.
- После проведенных в Казани Всероссийских школ-семинаров по иммуногистохимической диагностике опухолей, в которых приняло участие более 200 слушателей из различных регионов России и стран СНГ, были открыты и стали работать иммуногистохимические подразделения или практические лаборатории в ряде городов РФ, Казахстана, Украины, Киргизии.

Казанская Школа иммуногистохимической диагностики опухолей



Участники I школы-семинара. Казань, 1998



На занятиях I школы-семинара. Казань, 1998



Участники II школы-семинара. Казань, 1999



- Внедрению иммуногистохимии в повседневную практику онкоморфологов многих городов и регионов России и ряда стран СНГ способствовала так же публикация первого отечественного руководства «Иммуногистохимическая диагностика опухолей человека» под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина, 1998 г- 1-е, 2000 г. - 2-е, 2004 г - 3-е издание, 2012 г- 4-е издание.







- Затем стали систематически проходить Российские школы/семинары гематопатологов (с 2008 г.), школы по ГИСТ (с 2009 г.), по нейроэндокринным опухолям (с 2009 г.), по РМЖ (с 2005 г.).
- Большую помощь в организации этих семинаров оказал ряд фирм (Рош, Новартис, ОПТЭК, Биовитрум и др.).
- Под эгидой различных онкологических сообществ в разных регионах РФ стали проводиться мультидисциплинарные школы-семинары с участием онкопатологов.

Один из первых российских семинаров по
диагностике РМЖ, Москва, 2008 г.



Конференция Рош по РМЖ в
Нахабино, 2009 г.



Казань, НЭО,Новартис, 2009 г.



Лиссабон, ЕСП, 2013



Марк Уик, университет
Висконсин, один из первых
специалистов в ИГХ-ии (США)



David Dabbs, USA. Currently, Dr. Dabbs is Professor and Chief of Pathology at Magee-Womens Hospital of the University of Pittsburgh and is Chief Diagnostic Consultant for US Labs.

Dr. Dabbs is well known for his book, *Diagnostic Immunohistochemistry*, now in its Third Edition, with a Fourth Edition, (2014). Dr. Dabbs is also editor and co-author of a new release book *Breast Pathology* (Elsevier, 2012).

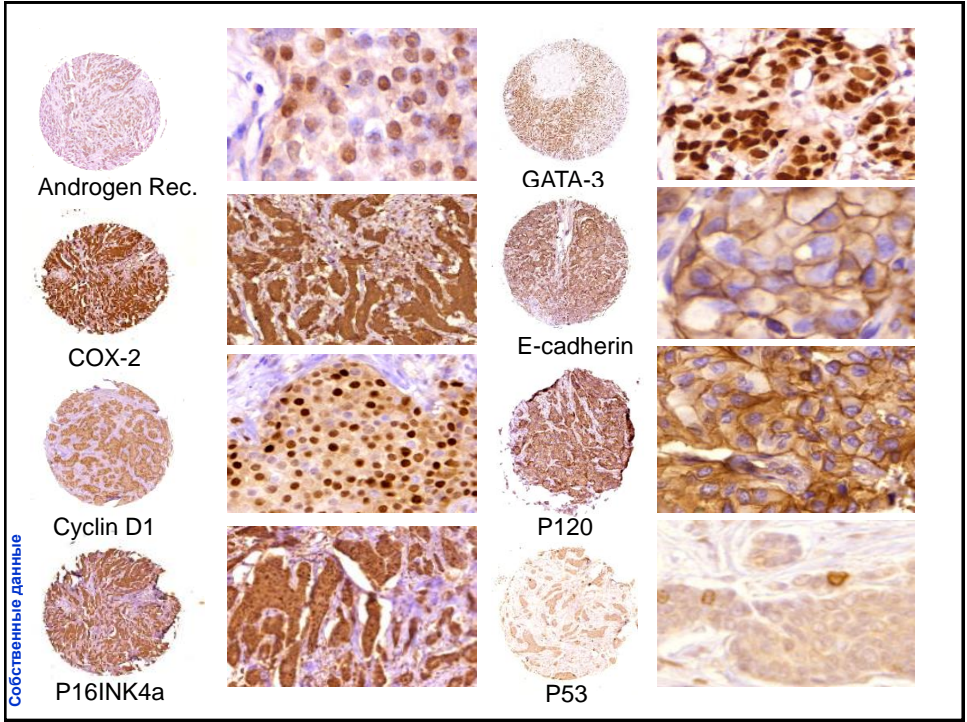


Diagnostic Immunohistochemistry

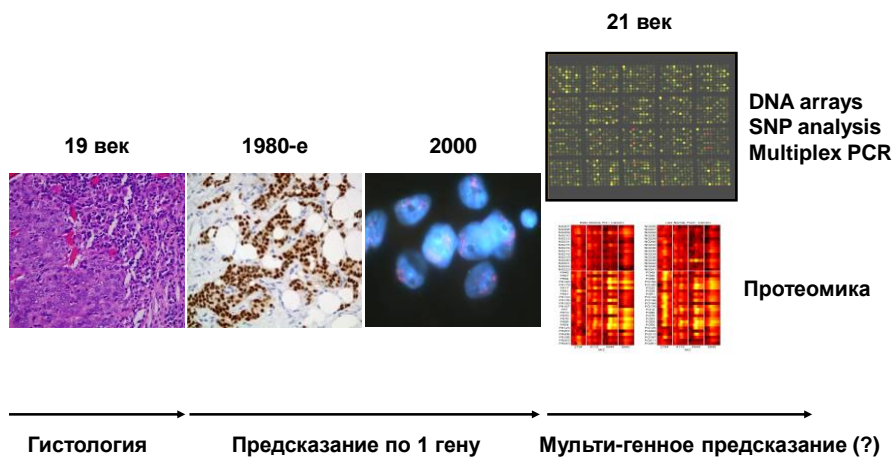
David J. Dabbs, MD
Professor of Pathology
University of Pittsburgh School of Medicine
Director of Anatomic Pathology
Magee-Women's Hospital
Pittsburgh, Pennsylvania



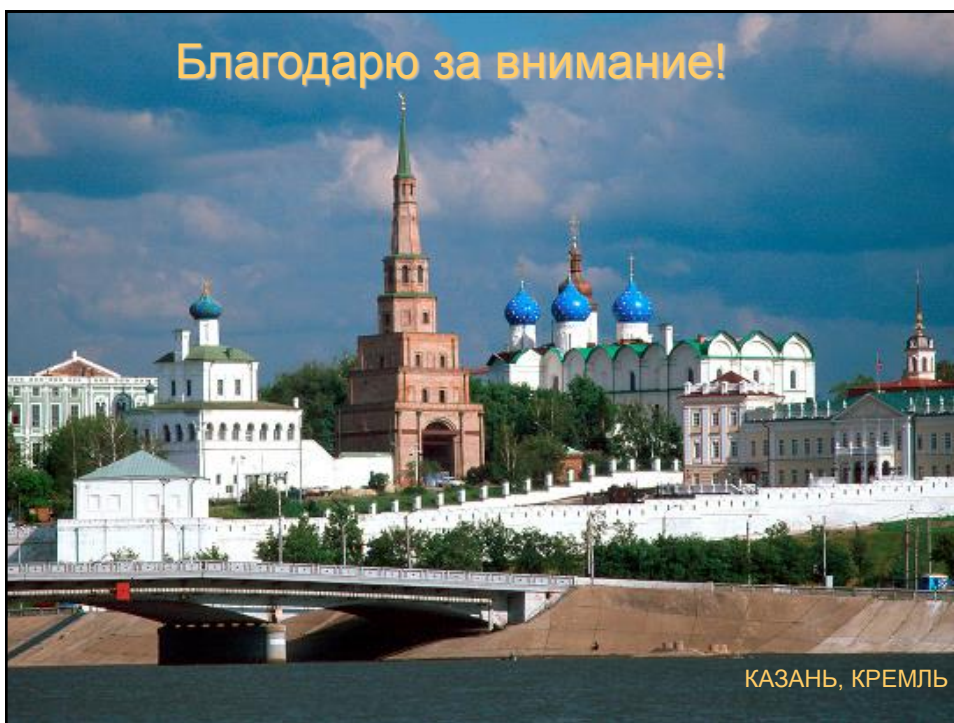
- **Лаборатории ИГХ и ГИС-это самые сложные и трудноуправляемые структуры, когда-либо созданные врачами.**
- **Онкоморфология ставит перед ними наиболее многообразные и комплексные медицинские, маркетинговые и другие задачи. Застенчивым здесь не место.**
- **Проф. Селтман, клиника МЭЙО, 2016 г.**



Молекулярные методы диагностики: технологии настоящего и будущего



Благодарю за внимание!





Старые письма

- Старые письма в старом столе.
- Многих писавших нет на земле -
- Пали в боях, на работе сгорели,
- Утро встречают с врачом у постели
- Или ушли, и завеялся след.
- Ищешь их, кличешь, а отзыва нет.
- Старые письма в старом столе.
- Новое племя идет по земле.
- В сильном и смелом, под звездным огнем,
- Лица писавших мне видятся в нем!.

Н. Грибачев, 1977 г.

