

# ОНКОЛОГИЯ



# ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- ▶ Внешнее химическое или физическое воздействие на геном клетки
- ▶ Инфекции, вызванные онкогенными вирусами
- ▶ Инактивация определённых генов
- ▶ Некоторые типы рака возникают из-за активации деления клеток гормонами (так, избыток эстрадиола может вызвать рак молочной железы)
- ▶ Возникшие в организме злокачественные опухоли дают метастазы

Злокачественное перерождение клетки называется обозначается термином «малигнизация»



# КАНЦЕРОГЕНЫ

- ▶ Ионизирующее излучение
- ▶ Онкогенные вирусы
- ▶ Вещества, способные к химическому взаимодействию с ДНК:
  1. Полициклические ароматические углеводороды
  2. Афлатоксины
  3. Органические пероксиды
  4. Диоксины
  5. Бензол
  6. Нитрозосоединения
  7. Ионы металлов



# ФИЗИЧЕСКИЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ



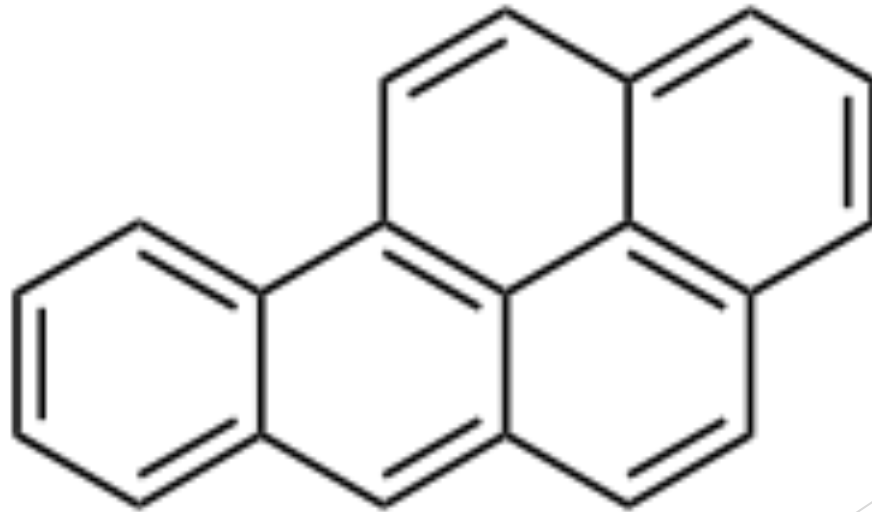
- ▶ Основным физическим канцерогеном является ионизирующее излучение
- ▶ Кванты ионизирующего излучения непосредственно повреждают молекулы ДНК, являясь мощным мутагеном
- ▶ Также радиация является сильнейшим индуктором процессов свободнорадикального окисления в клетках, что резко усиливает мутагенный эффект облучения
- ▶ Лица, не погибшие от лучевой болезни в первые месяцы после облучения, часто страдают от рака
- ▶ Жёсткое ультрафиолетовое излучение вызывает рак кожи
- ▶ Проникающая радиация вызывает массовые нарушения генома во всех системах организма

# ХИМИЧЕСКИЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ

- ▶ Канцерогены прямого действия - напрямую взаимодействуют с ДНК при попадании в организм
- ▶ Канцерогены непрямого действия - действие проявляют их метаболиты

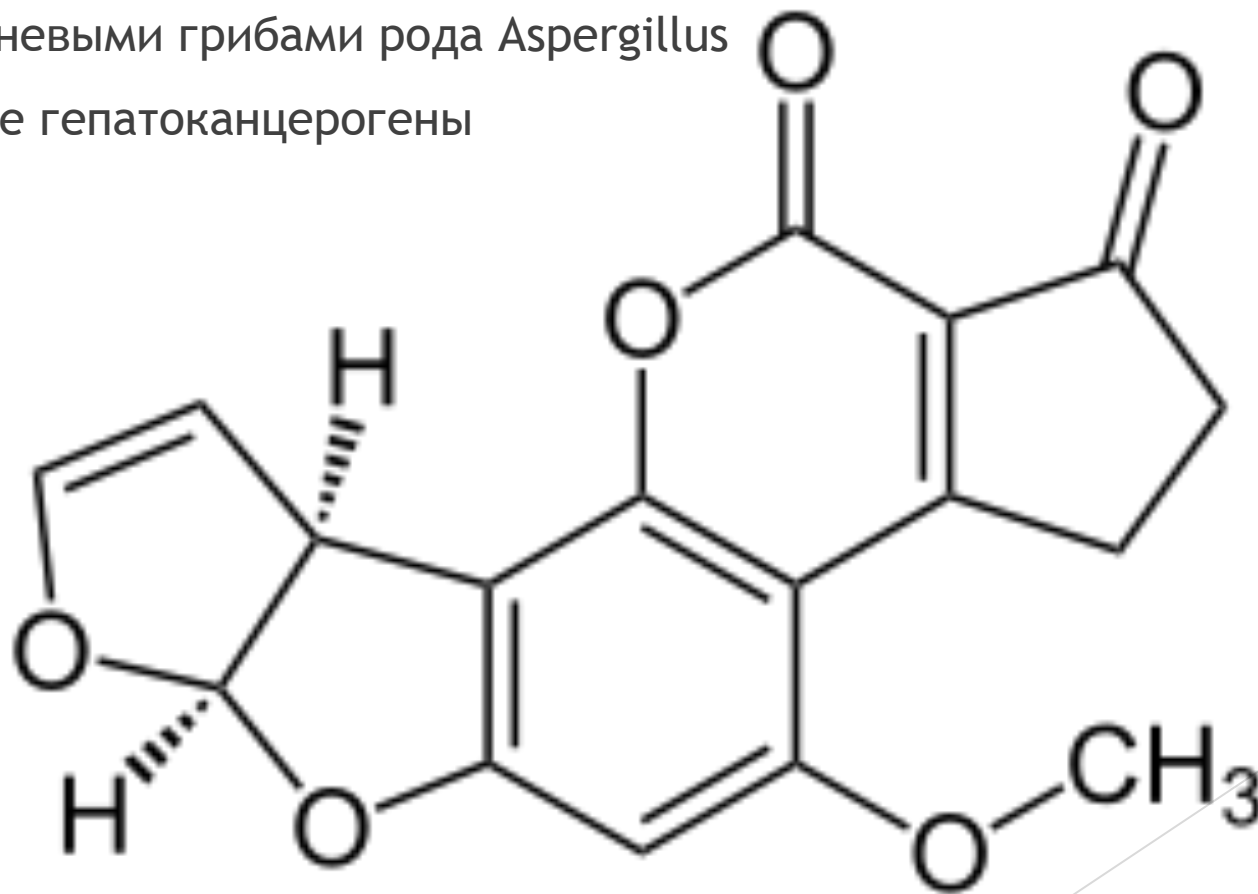
# БЕНЗПИРЕН

- ▶ Образуется при сгорании углеводородного топлива
- ▶ Содержится в табачном дыме
- ▶ В организм человека попадает через кожу, пищеварительный тракт, органы дыхания, трансплацентарным путём
- ▶ В организме бензпирен и его аналоги превращаются в эпоксиды, алкилирующие ДНК



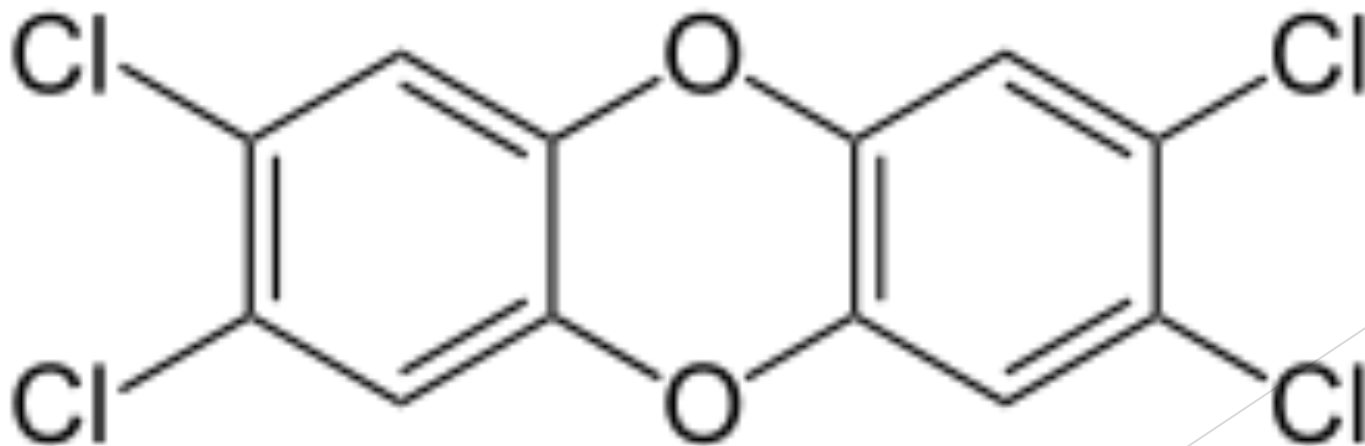
# АФЛАТОКСИНЫ

- ▶ Образуются плесневыми грибами рода *Aspergillus*
- ▶ Наиболее мощные гепатоканцерогены



# ДИОКСИНЫ

- ▶ Связываются со многими клеточными рецепторами, меняя работу клеток
- ▶ В результате активации ряда сигнальных путей пролиферации провоцируют развитие злокачественных опухолей
- ▶ Agent Orange (Вьетнам) - применение дефолиантов, содержавших диоксины



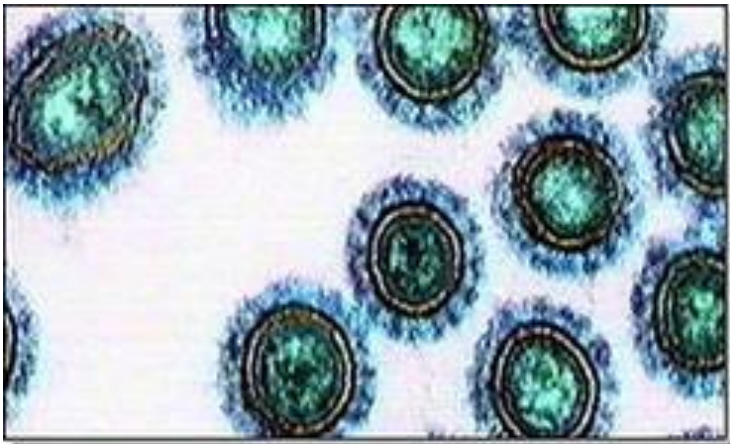


# ОНКОГЕННЫЕ ВИРУСЫ

- ▶ Онкогенные вирусы - это вирусы, развитие которых в клетках человека приводит к их раковому перерождению
- ▶ Как правило, ДНК онкогенного вируса физически и функционально внедряется в геном клетки хозяина
- ▶ В результате нарушаются системы регуляции клетки: она теряет свою функцию и начинает усиленно делиться, но не гибнет. Это приводит к быстрому размножению вируса в организме. Данный факт - главное отличие онкогенных вирусов от обычных инфекционных: обычный вирус заставляет все ресурсы клетки работать на себя, что быстро приводит к её истощению и гибели

# ОНКОГЕННЫЕ ВИРУСЫ

- ▶ Вирус Эпштейна-Барр (вирус герпеса человека 4-го типа). Геном представлен двухцепочечной ДНК, в ходе цикла развития отсутствует РНК-стадия. Вызывает лимфому Беркитта, инфекционный мононуклеоз,
- ▶ Многие типы папилломавируса человека. 60% людей являются носителями различных типов вируса папилломы человека, и снижение иммунитета стимулирует развитие вируса. Вызывают рак шейки матки
- ▶ Т-лимфотропный вирус человека - основным проявлением его инфекции являются Т-клеточный лейкоз и Т-клеточная лимфома



# ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ

Характеристика и особенности: рак желудка, лёгких, кожи и печени

# РАК ЖЕЛУДКА

- ▶ Приблизительно 90-95% опухолей желудка злокачественны, а из всех злокачественных опухолей 95% составляют карциномы. Рак желудка по заболеваемости и смертности занимает 2 место после рака легких. Эта форма злокачественных опухолей является одной из главнейших, как среди мужчин, так и среди женщин, встречаясь у первых в 2 раза чаще.
- ▶ Наиболее часто поражаются лица старше 40-45 лет, хотя не столь уж редко рак желудка возникает у лиц 30-35-летнего возраста и даже у более молодых. У мужчин карциному желудка выявляют обычно в возрасте 50-75 лет.

# РАК ЖЕЛУДКА

- ▶ Возникая из железистого эпителия слизистой оболочки желудка, раковые опухоли его имеют строение аденокарцином, но нередко носят и более анаплазированный характер.
- ▶ Для развития рака желудка большую роль играют предраковые состояния - хронический атрофический гастрит, хроническая каллезная язва, пернициозная анемия, состояние после резекции желудка (особенно через 10-20 лет после резекции по Бильрот-II), аденоматозные полипы желудка (частота малигнизации - 40% при полипах более 2 см в диаметре), иммунодефицитные состояния, особенно вариабельный неклассифицируемый иммунодефицит (риск карциномы - 33%), инфицирование *Helicobacter pylori*. Определённое этиологическое значение имеют дефицит витамина С, консерванты, нитрозамины.

# РАК ЛЁГКИХ

- ▶ Раки бронха и легкого обычно рассматривают вместе, объединяя их названием "бронхопульмональный рак".
- ▶ Развитию рака легкого могут предшествовать хронические воспалительные процессы: хроническая пневмония, бронхоэктатическая болезнь, хронический бронхит, рубцы в легком после ранее перенесенного туберкулеза и т. п.
- ▶ Немалую роль играет и курение, так как, согласно большинству статистик, рак легкого у курящих наблюдается значительно чаще, чем у некурящих. Так, при выкуривании двух и больше пачек сигарет в сутки частота рака легкого возрастает в 15- 25 раз. Другие факторы риска - работа на асбестовом производстве, облучение.

# РАК КОЖИ

- ▶ Рак кожи - одна из частых форм злокачественных опухолей, в равной мере поражающая мужчин и женщин, преимущественно в возрасте старше 50 лет, обычно на открытых участках тела. Частота рака кожи составляет около 5% общей заболеваемости раком.

# РАК ПЕЧЕНИ

- ▶ Рак печени может быть первичным, то есть исходящий из клеток печеночных структур, и вторичный - разрастание в печени вторичных метастатических опухолевых узлов из раковых клеток, занесенных в печень из других внутренних органов при их первичном опухолевом поражении. Метастатические опухоли печени регистрируют в 20 раз чаще, чем первичные. Печень является одним из самых часто поражаемых метастазами органом, что связано с ее функцией в организме и соответствующим характером кровоснабжения. В целом более трети опухолей самой разной локализации поражает печень гематогенным путём.
- ▶ Первичный рак печени - относительно редкое заболевание, составляющее, по разным статистикам, от 0,2 до 3% всех случаев рака. Среди больных преобладают лица мужского пола; наиболее поражаемым является возраст от 50 до 65 лет. У мужчин 90%, а у женщин только 40% первичных опухолей печени злокачественны. В некоторых регионах Южной Африки и Азии гепатомы составляют 50% всех карцином.



# РАК ПЕЧЕНИ

- ▶ Развитию рака печени способствует хронический вирусный гепатит В (80% пациентов с гепатомой). Риск возникновения печеночноклеточного рака у носителей вируса возрастает в 200 раз (у мужчин-носителей он выше, чем у женщин).
- ▶ Канцерогенное воздействие на печень могут оказывать промышленные продукты - полихлорированные дифенилы, хлорированные углеводородные растворители (например, тетрахлористый углерод, нитрозамины), органические хлорсодержащие пестициды, органические соединения (афлатоксины, содержащиеся в пищевых продуктах, например, арахисе).

# ГЕНЫ-СУПРЕССОРЫ ОПУХОЛЕЙ И ПРОТООНКОГЕНЫ

Процессы, происходящие в клетке перед злокачественным перерождением.

# КЛЕТКА ПЕРЕД МАЛИГНИЗАЦИЕЙ

- ▶ Самодостаточность в плане сигналов пролиферации
- ▶ Нечувствительность клетки к регуляторным сигналам, останавливающим её рост и деление
- ▶ Способность избежать апоптоз - результат активации генов, кодирующих факторы роста
- ▶ Генетическая нестабильность
- ▶ Неподверженность дифференцировке и старению
- ▶ Изменения в морфологии и локомоции

# ГЕНЫ-СУПРЕССОРЫ ОПУХОЛЕЙ

- ▶ Гены, кодирующие белки-регуляторы транскрипции (как правило, репрессоры, иногда активаторы определённых генов)
- ▶ Гены, кодирующие белки-ингибиторы сигнальных ферментов протеинкиназ
- ▶ Гены, кодирующие ферменты системы репарации ДНК (BRCA1)

# Ген TP53

- ▶ Ген расположен на 17-й хромосоме, кодирует белок p53
- ▶ p53 - белок, активирующий транскрипцию генов, содержащих внутри нуклеотидную последовательность «p53-response element»
- ▶ В результате индуцируется транскрипция ингибитора циклинзависимой протеинкиназы
- ▶ Результатом является остановка клеточного цикла и репликации ДНК, запуск репарации ДНК, иногда - апоптоза
- ▶ Потеря функции белка p53 установлена для 50% злокачественных опухолей
- ▶ p53 активируется при повреждениях ДНК, для активации достаточно одного двунитевого разрыва в ДНК
- ▶ После остановки клеточного цикла начинается репарация ДНК, в тяжёлых случаях - апоптоз

# Ген Rb

- ▶ Потеря его активности в клетках вызывает развитие ретинобластомы
- ▶ Белок Rb экспрессируется в фазах  $G_0$  и ранней  $G_1$  клеточного цикла
- ▶ Согласно разработанной модели, Rb блокирует транскрипцию рибосомных РНК, тем самым регулируя синтез белка в клетке на стадии  $G_1$
- ▶ Микроинъекции данного белка в этой фазе блокируют дальнейший клеточный цикл

# Ген CDKN1A

- ▶ Его продукт, белок p21, является ингибитором внутриклеточной циклин-зависимой киназы
- ▶ Циклин-зависимые киназы - это группа ферментов, фосфорилирующих остатки белков, участвующих в различных этапах развития клетки
- ▶ Циклин-зависимые киназы обеспечивают переключение фаз клеточного цикла
- ▶ Например, CDK5 взаимодействует с рилином в созревающих нейронах. Гликопротеид рилин отвечает за деление, созревание стволовых нервных клеток, их передвижение к месту функционирования
- ▶ Нарушенная активация циклин-зависимых киназ приводит к переключению клеток на пролиферацию и передвижение - условия, необходимые для малигнизации
- ▶ В ряде опухолей концентрация рилина повышена, в других ген рилина неактивен из-за мутации

# Ген PTEN

- ▶ Сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR - универсальный сигнальный путь, характерный для большинства клеток человека
- ▶ Отвечает за метаболизм, активацию роста и деления клеток
- ▶ Активация пути предотвращает апоптоз клетки
- ▶ Вторичными посредниками, передающими сигнал в этом пути, являются фосфатидилинозитол-3-фосфаты
- ▶ PTEN кодирует фосфатазу с двойной субстратной специфичностью, отщепляющей фосфатные группы как от белков, так и от фосфатидилинозитол-3-фосфатов
- ▶ Последнее обстоятельство делает PTEN основным негативным регулятором рассмотренного сигнального пути и предотвращает его активацию в ситуациях, когда деление клетки не требуется



# ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ

- ▶ Это внеклеточный белок, экспрессируемый Т-лимфоцитами и макрофагами
- ▶ Связывание этого белка с рецептором в лейкоцитах вызывает активацию транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B; этот белок контролирует экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла; синтезируется интерлейкин-2
- ▶ На поверхности опухолевых клеток ФНО связывается с рецепторами смерти семейства Fas
- ▶ Далее через этот рецептор активируется прокаспаза-8 - первый участник каспазного каскада апоптоза

# Протоонкогены

- ▶ Гены Ras являются наиболее изученными онкогенами человека
  - ▶ Их продукты - малые G-белки - участвуют в передаче сигналов от мембранных рецепторов
  - ▶ Этим они оказывают влияние на размножение клеток
  - ▶ Ген Bcl-2: его белок обеспечивает устойчивость клеток к апоптозу и выполняет две функции:
    1. Регуляция проницаемости митохондриальной мембраны - в результате предотвращается выход из митохондрий цитохрома C и индуцируемый им апоптоз
    2. Связывание и инактивация белка APAF1 - основного компонента апоптосом в апоптозном каскаде, запускаемом под действием ФНО
- Экспрессия, в частности, этих двух протоонкогенов характерна для большинства опухолевых клеток.

The background features abstract, overlapping geometric shapes in various shades of green, ranging from light lime to dark forest green. The shapes are primarily triangles and polygons, creating a dynamic, layered effect. The overall composition is clean and modern, with the text centered on a white background.

# ЛЕЧЕНИЕ И ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

# ХИМИОТЕРАПИЯ: задачи

1. Остановка деления клеток - используются препараты-цитостатики
2. Уничтожение опухолевых клеток - используются цитотоксические препараты

# ПРЕПАРАТЫ ХИМИОТЕРАПИИ

- ▶ Алкилирующие антинеопластические препараты
- ▶ Производные нитрозомочевины
- ▶ Препараты платины
- ▶ Антиметаболиты компонентов нуклеиновых кислот
- ▶ Ингибиторы компонентов аппарата деления клеток

В отличие от лекарственных препаратов, используемых для лечения других заболеваний, химиотерапевтические препараты не направлены на восстановление систем регуляции процессов, вызывающих соответствующие заболевания, они не направлены на повышение иммунитета организма. Наоборот, при уничтожении злокачественных клеток наносится вред всем популяциям быстро делящихся клеток организма. Здоровые клетки обычно восстанавливаются после химиотерапии, но именно вред им вызывает все осложнения этого вида лечения рака.

# АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

- ▶ Лучевая терапия
- ▶ Хирургическое вмешательство

# ДИАГНОСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ТИПОВ РАКА: РАК ЖЕЛУДКА

- ▶ При диагностике рака желудка пальпация живота при наличии ощутимой опухоли подложечной области дает многое для установления диагноза, однако в большинстве случаев, тем более в ранней стадии процесса, опухоль прощупать не удастся.
- ▶ Из числа лабораторных данных важнейшая подсобная роль принадлежит анализу желудочного сока и исследованию кала на скрытую кровь.

# ДИАГНОСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ТИПОВ РАКА: РАК ЖЕЛУДКА

- ▶ Эндоскопия с биопсией и цитологическим исследованием обеспечивает диагностику рака желудка в 95-99% случаев. Ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ) брюшной полости необходимы для выявления метастазов.
- ▶ В настоящее время с развитием эндоскопической техники и ее доступности главным методом исследования в распознавании рака желудка является гастроскопия с применением гибкого гастроскопа (гастрофиброскопа). Это исследование позволяет увидеть раковую опухоль, выявить зону инфильтрации стенки, а также взять биопсию для морфологического исследования. Возможно цитологическое исследование смыва из желудка, в котором обнаруживают атипические раковые клетки или их комплексы.



# ДИАГНОСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ТИПОВ РАКА: РАК ЖЕЛУДКА

- ▶ Большое значение сохраняет и рентгенологическое исследование, ранее бывшее основным в диагностике рака желудка. Исследование желудка в условиях заполнения его контрастной бариевой взвесью позволяет выявить характерные для рака симптомы - дефект наполнения с депо бария при наличии изъязвления, а главное более ранние симптомы - неправильный, злокачественный рельеф слизистой или зону отсутствия перистальтики вследствие ригидности инфильтрированной опухолью стенки.
- ▶ Наконец, в сомнительных случаях, когда никакими исследованиями не удастся с уверенностью исключить наличие рака желудка, прибегают к последнему этапу диагностики - диагностической лапаротомии. При этом осматривают и ощупывают желудок; при отсутствии четких данных вскрывают его просвет и на глаз контролируют состояние слизистой оболочки, одновременно взяв отпечатки или мазки и проведя биопсию из наиболее подозрительных участков.

# ДИАГНОСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ТИПОВ РАКА: РАК КОЖИ

- ▶ Для подтверждения диагноза прибегают к радиоизотопному исследованию, определяя накопление радиоактивного фосфора, которое при раке достигает 300-400% по сравнению со здоровым участком кожи. Основным методом распознавания этой формы рака - цитологическое изучение отпечатков с язвы или пунктата из плотных участков опухоли, или биопсия, при которой иссекают кусочек в виде сектора, захватывая по краю здоровые ткани
- ▶ Для исключения наличия метастазов во внутренних органах используют ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгенографию и компьютерную томографию (КТ)

# ДИАГНОСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ТИПОВ РАКА: РАК ЛЁГКИХ

- ▶ Основной метод распознавания рака легкого - рентгенологическое исследование. При недостаточно ясной рентгенологической картине прибегают к бронхографии. Выявляемый при этом симптом "культи" в виде обрыва одного из бронхов подтверждает наличие центрального рака.
- ▶ Второй обязательный метод исследования - бронхоскопия, при которой бывает видна выступающая в просвет бронха опухоль, инфильтрации стенки бронха или его сдавление извне.

# ДИАГНОСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ТИПОВ РАКА: РАК ПЕЧЕНИ

В последнее время большое значение в диагностике опухолевого поражения печени имеет ультразвуковое сканирование печени (УЗИ). В спорных случаях применяются компьютерная томография (КТ), магнитно-ядерный резонанс (ЯМР, МРТ).

# ЛЕЧЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ТИПОВ РАКА

- ▶ В лечении рака желудка главная роль принадлежит хирургическому методу. Хирургическое лечение рака желудка зависит от распространённости опухоли в желудке, степени поражения регионарных лимфатических узлов и наличия отдалённых метастазов. Вопрос о целесообразности дополнительных лучевых воздействий или применения химиопрепаратов находится еще в стадии изучения.
- ▶ При диссеминированной форме рака лёгких основным методом лечения является химиотерапевтический. В качестве дополнительного метода применяют лучевую терапию. Оперативное вмешательство применяют очень редко. При немелкоклеточном раке лёгкого лечение рака легкого может быть как чисто хирургическим, так и комбинированным. Последний метод дает лучшие отдаленные результаты. При комбинированном лечении его начинают с проведения дистанционной гамма-терапии на зону первичной опухоли и метастазов.

# ЛЕЧЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ТИПОВ РАКА

- ▶ Лечение рака кожи чаще всего достигается лучевой терапией: близкофокусной рентгенотерапией, при более распространенных формах сочетаемой с дистанционной гамма-терапией. Применяют и другие варианты сочетанного облучения - близкофокусную рентгенотерапию с последующим внедрением радионосных игл. В результате облучения, проводимого в среднем в течение 3-4 недель, раковая ткань погибает, а по исчезновении лучевой реакции на коже наступает рубцевание. К хирургическому лечению прибегают либо в случаях очень распространенного поражения, либо при таких формах рака, которые оказываются низкочувствительными к лучевой терапии.
- ▶ Радикальное лечение рака печени представляет собой пока неразрешенную задачу, и лишь при изолированных узлах небольшого размера удастся выполнить их хирургическое удаление (резекцию печени). Оперативное лечение обязательно включает биопсию опухоли. Химиотерапевтические препараты, вводимые внутривенно, практически не оказывают эффекта. Введение препаратов в печёночную артерию даёт лучшие результаты.

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**

ТЕСТИРОВАНИЕ



1. Канцерогенное действие ионизирующего излучения обусловлено:

- a) прямым повреждающим действием квантов излучения на ДНК
- b) активацией нуклеаз
- c) индукцией процессов свободнорадикального окисления
- d) истощением энергетических ресурсов клетки

2. Химические соединения, вызывающие злокачественные опухоли в организме, вступают в следующие химические реакции:

- e) алкилирование ДНК
- f) перекисное окисление липидов
- g) неспецифическое гликозилирование белков
- h) ингибирование цитохромоксидазы

3. Вещества, не являющиеся онкогенными для человека:

- a) бензапирен
- b) нитрозосоединения
- c) цианиды
- d) диоксины

4. Для человека являются онкогенными:

- e) вирус Эпштейна-Барр
- f) вирус птичьего гриппа
- g) вирус Эбола
- h) Т-лимфотропный вирус

## 5. Для злокачественной опухоли характерны процессы:

- a) кальцификации поверхности опухоли
- b) усиленного роста кровеносных сосудов внутри опухоли
- c) последующей дифференцировки клеток в клетки окружающей опухоль ткани
- d) остановки пролиферации вследствие исчерпания лимита Хейфлика клеток из-за быстрого деления

## 6. Малигнизация - это:

- e) рост опухолевых клеток в других органах
- f) злокачественное перерождение клетки
- g) распад опухолевых клеток
- h) патологически усиленное деление клеток

7. Для клеток, вставших на путь злокачественного перерождения, характерно:

- a) невосприимчивость к факторам роста, остановка пролиферации
- b) распад митохондрий и выход цитохрома C в цитоплазму
- c) усиленный по сравнению с нормой синтез веществ, производство которых является функцией данной клетки
- d) невосприимчивость к апоптозу и другим регуляторным воздействиям организма

8. К генам-супрессорам опухолей относятся гены, кодирующие:

- e) белки-регуляторы транскрипции определённых генов
- f) эффекторные каспазы, непосредственно обеспечивающие апоптоз клетки
- g) ферменты, участвующие в репарации ДНК
- h) ферменты метаболических путей биосинтеза нуклеотидов

## 9. Остановка клеточного цикла белком p53 связана с:

- a) индукцией транскрипции ингибитора циклин-зависимой протеинкиназы
- b) разрушением веретена митотического деления
- c) метилированием специфических участков молекулы ДНК, содержащих гены биосинтеза белков, участвующих в делении
- d) репрессией транскрипции генов, отвечающих за синтез рецепторов к факторам роста

## 10. Антионкогенное действие PTEN связано с контролем:

- e) синтеза ДНК
- f) локомоции клетки
- g) лимита Хейфлика клетки
- h) апоптоза клетки

# 11. Химиотерапевтическое лечение злокачественных опухолей направлено на:

- a) прекращение процессов выработки АТФ в опухолевых клетках
- b) направленное изменение последовательности ДНК опухолевых клеток
- c) стимуляцию апоптоза или некроза клеток злокачественной опухоли
- d) остановку пролиферации быстро делящихся клеток в организме

# 12. Диагностика онкологических заболеваний не проводится следующими методами:

- e) ультразвуковое исследование
- f) эндоскопическое обследование
- g) измерение активности маркерных ферментов воспаления
- h) иммунологические методы