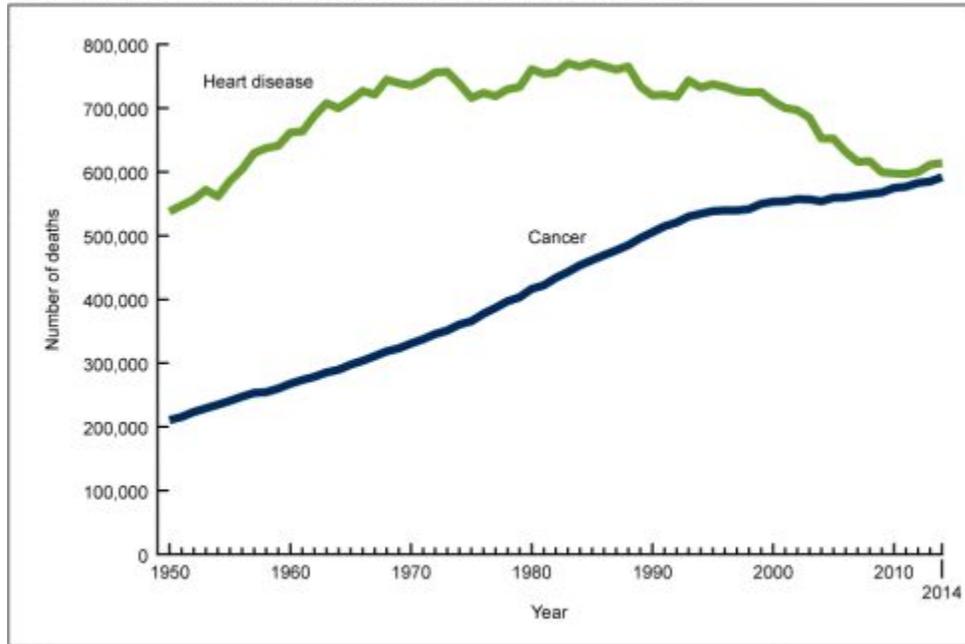


Введение в клиническую ОНКОЛОГИЮ

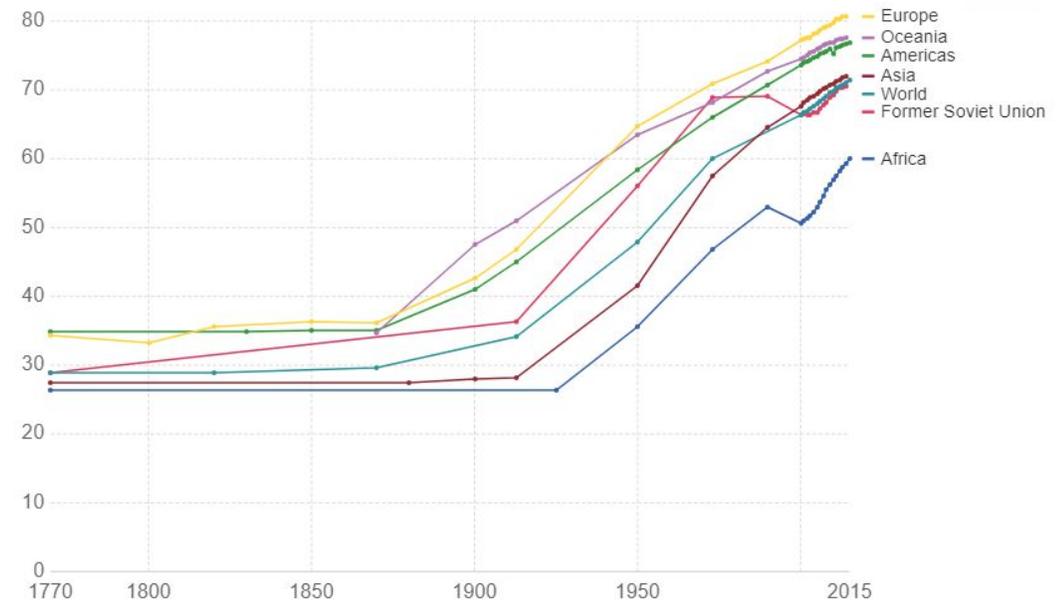
Актуальность онкологических заболеваний

Figure 1. Number of deaths due to heart disease and cancer: United States, 1950–2014



NOTES: Leading cause is based on number of deaths. Access data table for Figure 1 at: http://www.odc.gov/nchs/data/databriefs/db254_table.pdf#1.
SOURCE: NCHS, National Vital Statistics System, Mortality.

Life expectancy globally and by world regions since 1770

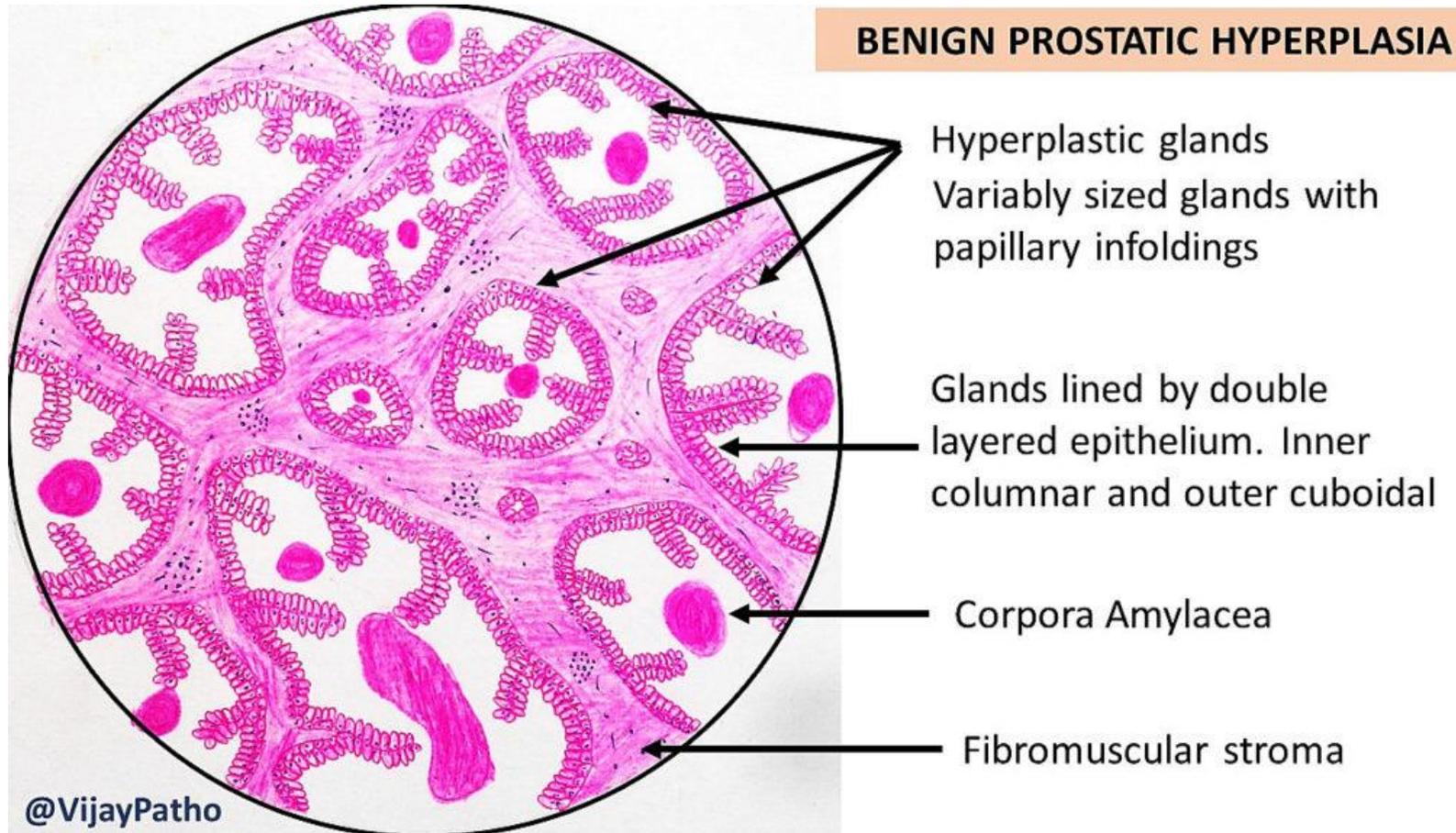


Our World
in Data

Виды аномального клеточного роста

- Гиперплазия
 - Гормональная
 - Заместительная
 - Воспалительная
- Метаплазия
- Дисплазия
- Неоплазия

Гормональная гиперплазия

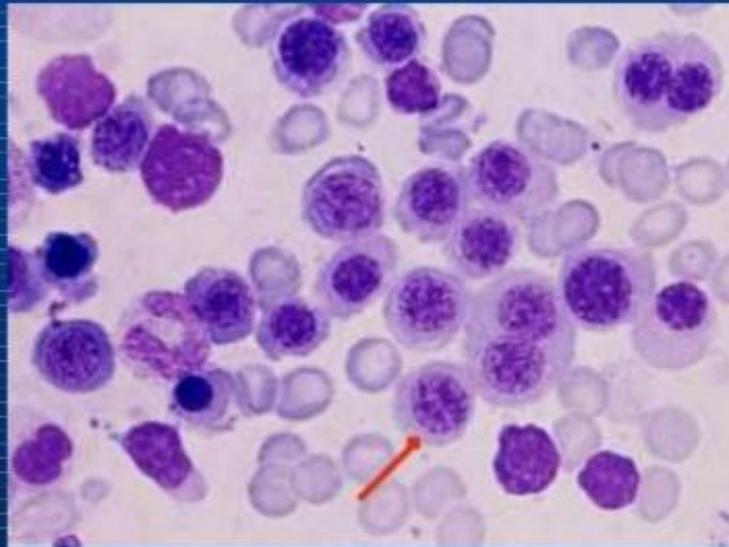


Гиперплазия – увеличение числа клеток.

Заместительная гиперплазия



Erythroid Hyperplasia



- Expansion of the erythroid lineage.
- Arrow is pointing to red cell precursor.
- Myeloid:erythroid ratio is normally 3:1. The slide above has ratio of 1:10.

Воспалительная гиперплазия

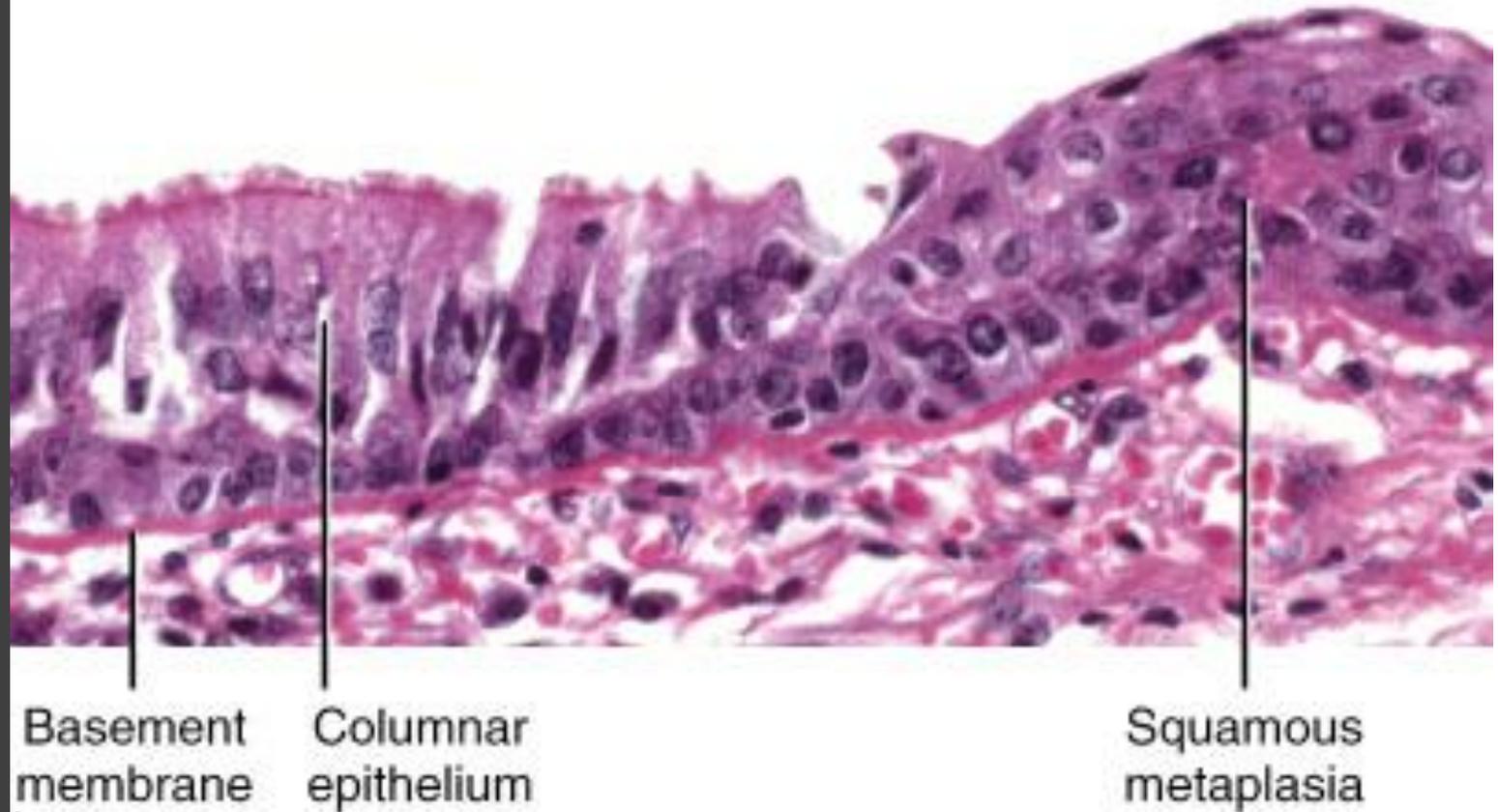


Келоид

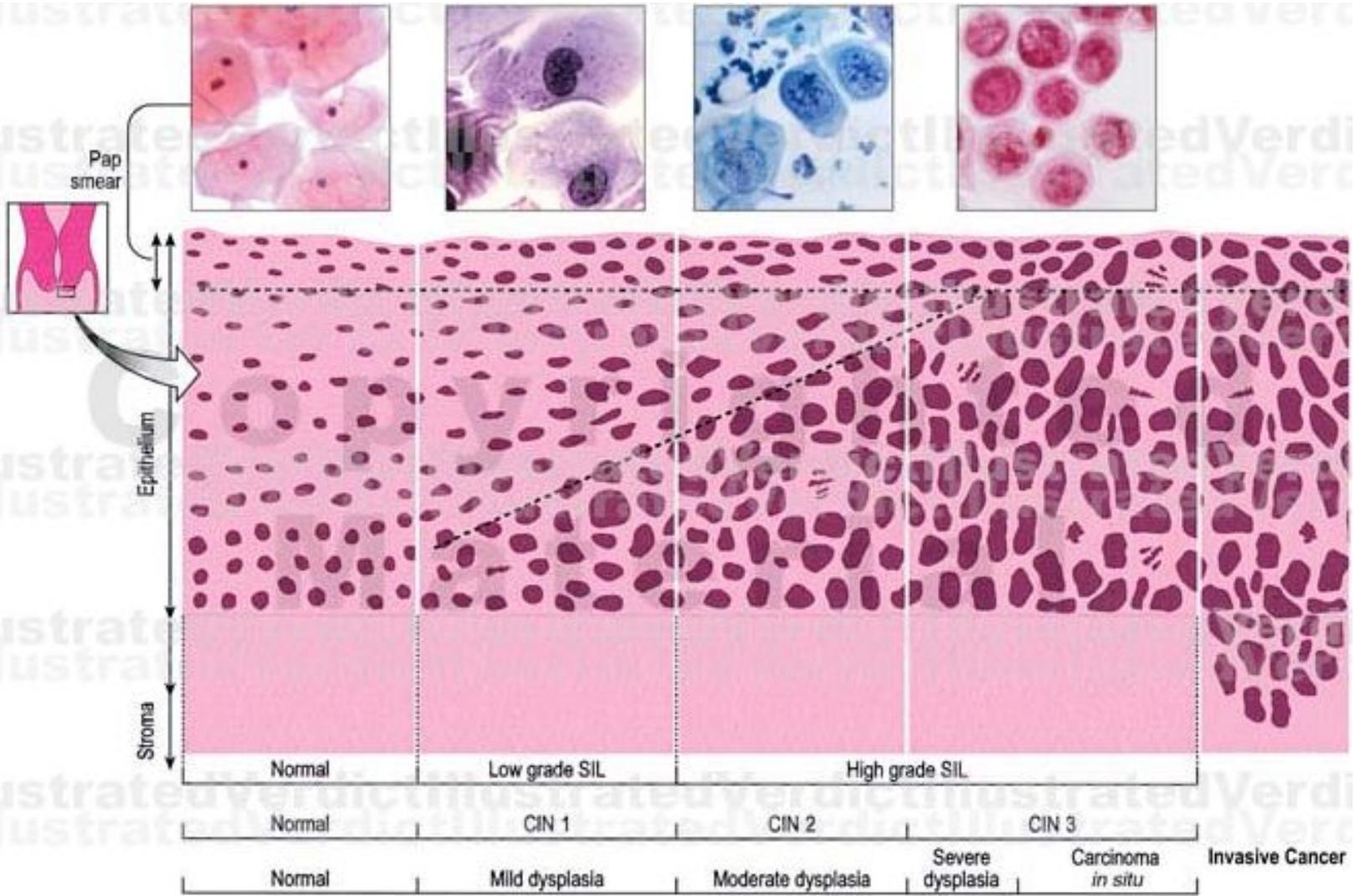
Dermatofibrosarcoma
protuberans



Метаплазия –
трансформаци
я одного
клеточного
типа в другой

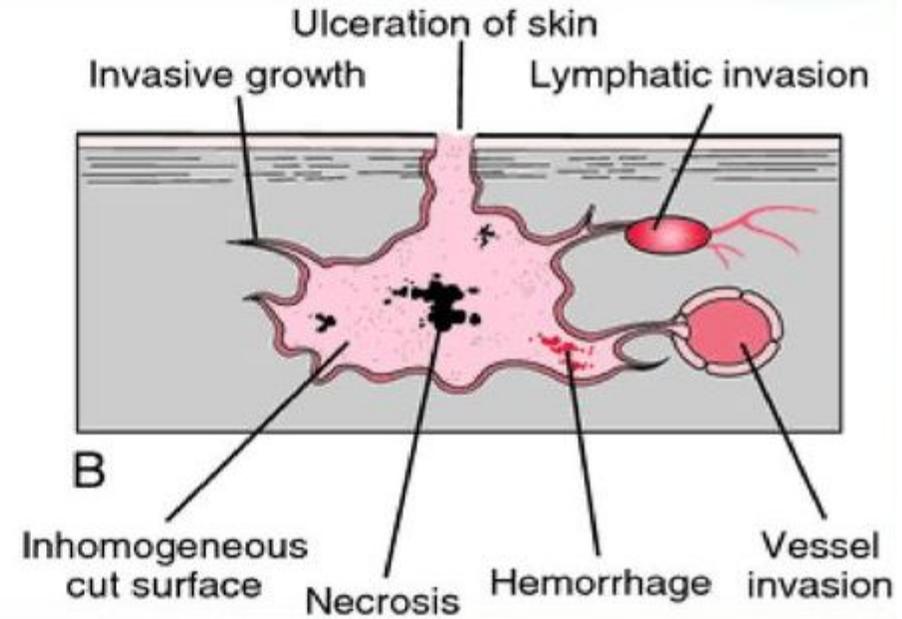
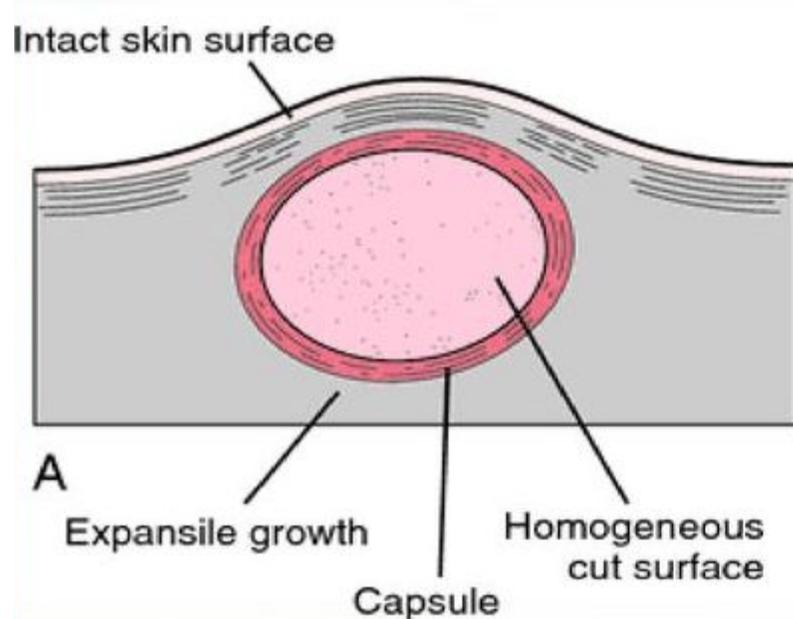


Дисплазия – преобладание незрелых клеток.

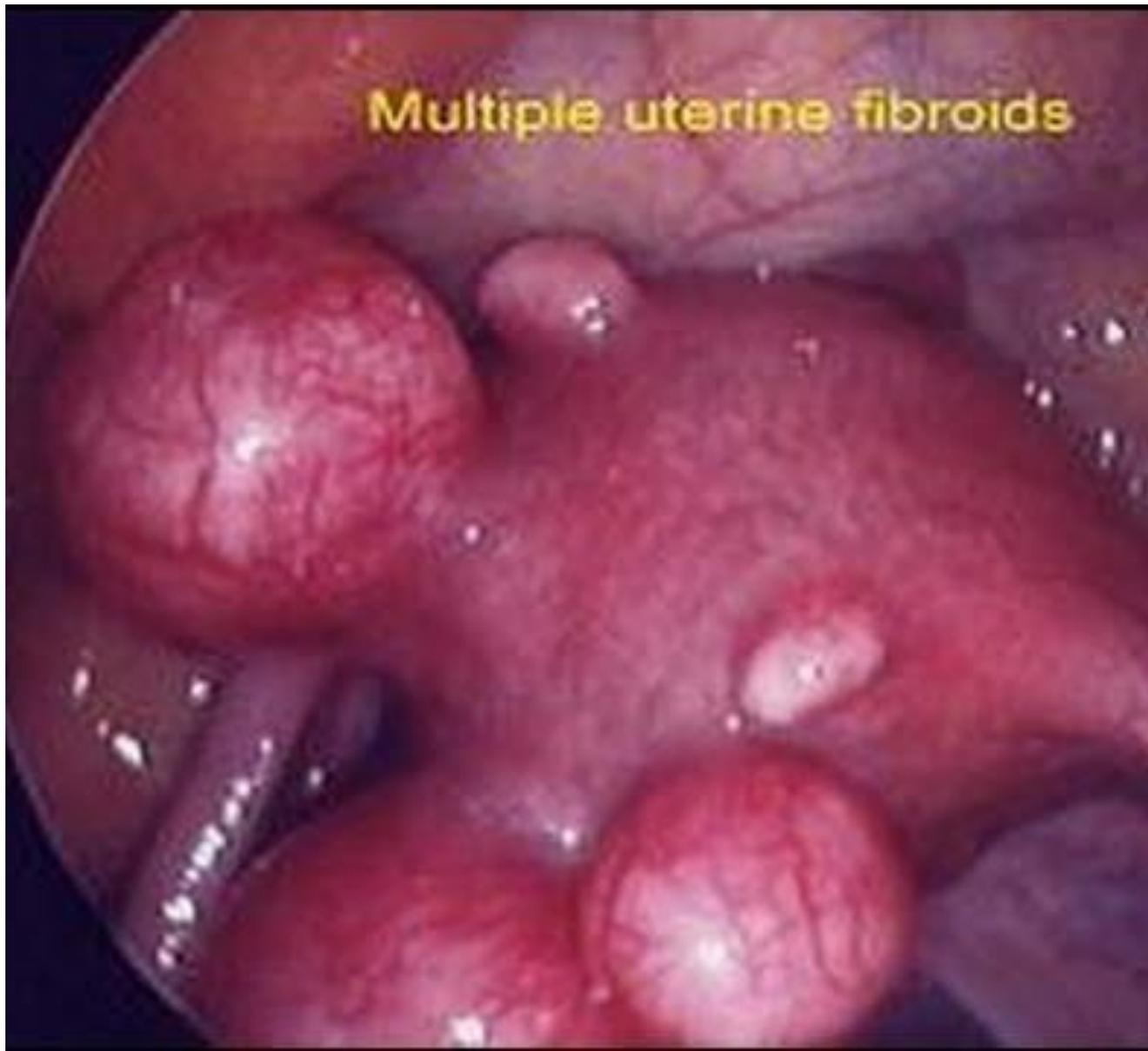
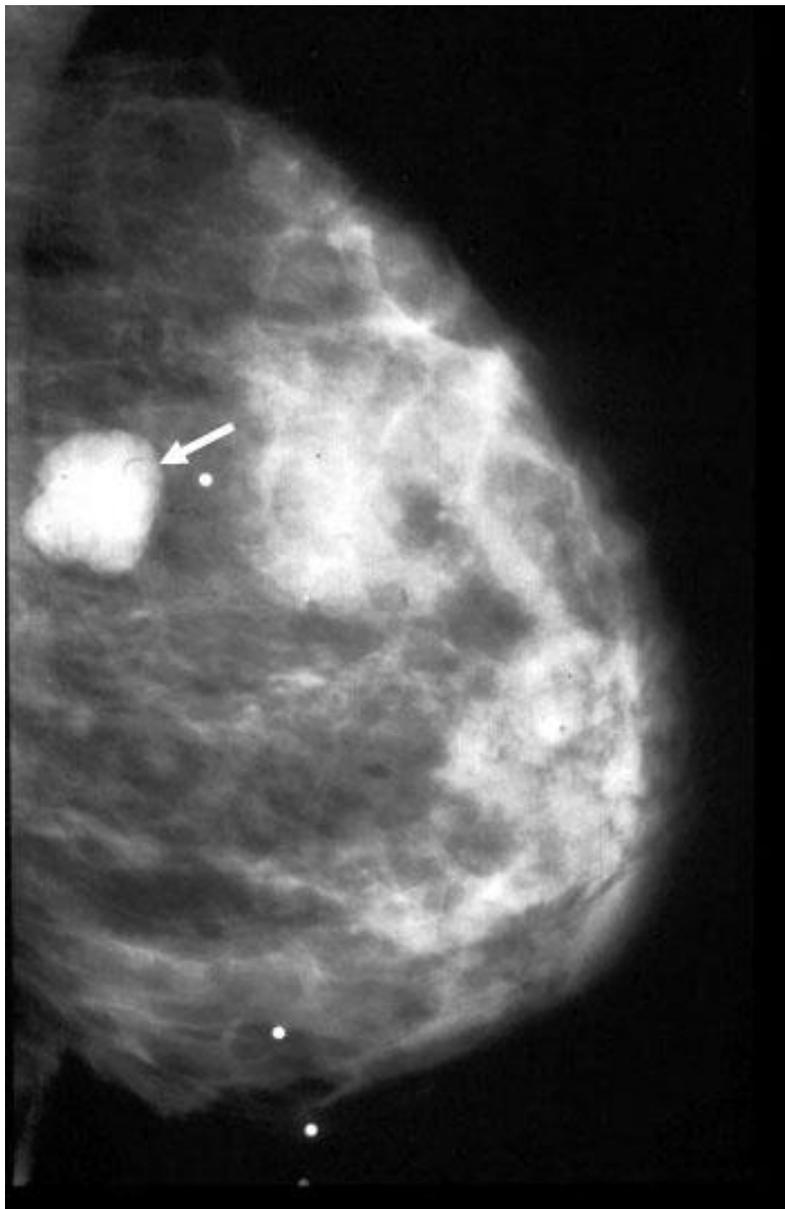


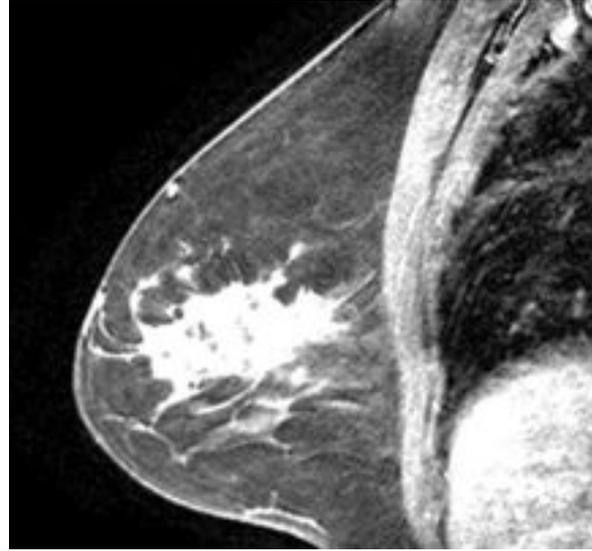
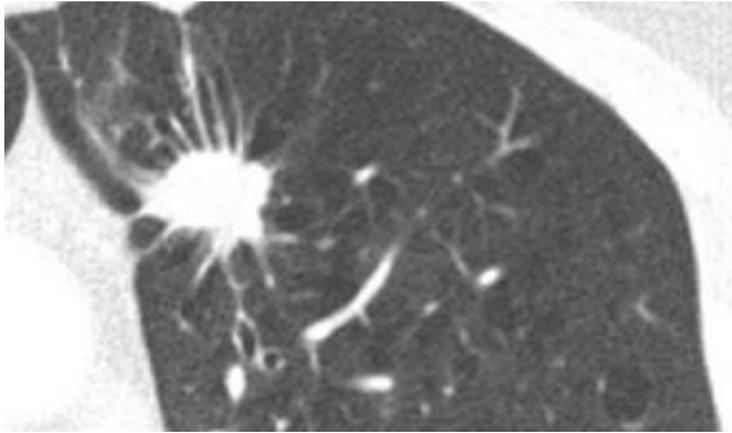
Неоплазии – моноклональность.

Доброкачественные	Злокачественные
Нет инвазии	Инвазия (искл. – карцинома in situ)
Нет метастазов	Метастазы (искл. – карцинома in situ)

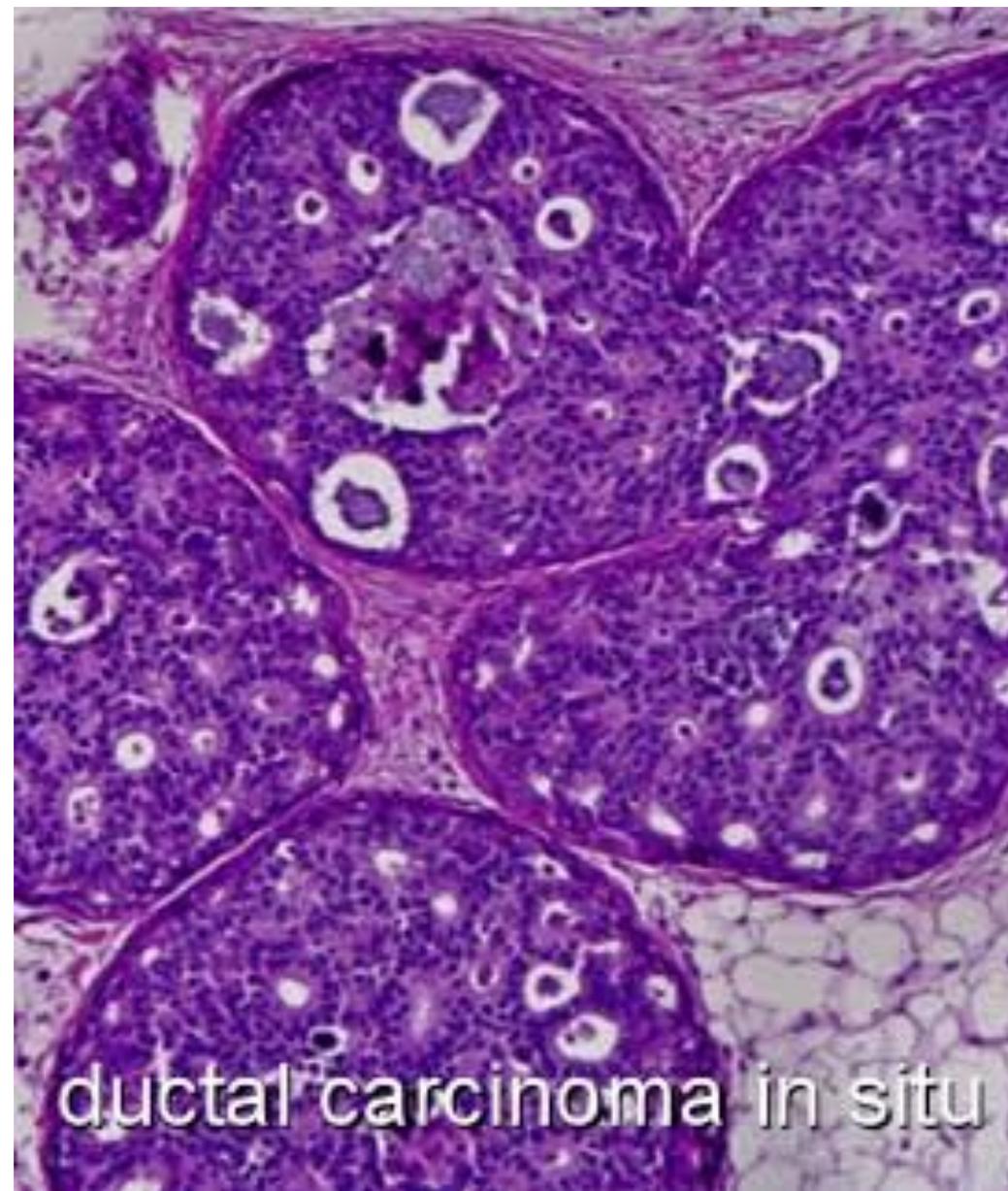


Доброкачественные образования





Карцинома in situ

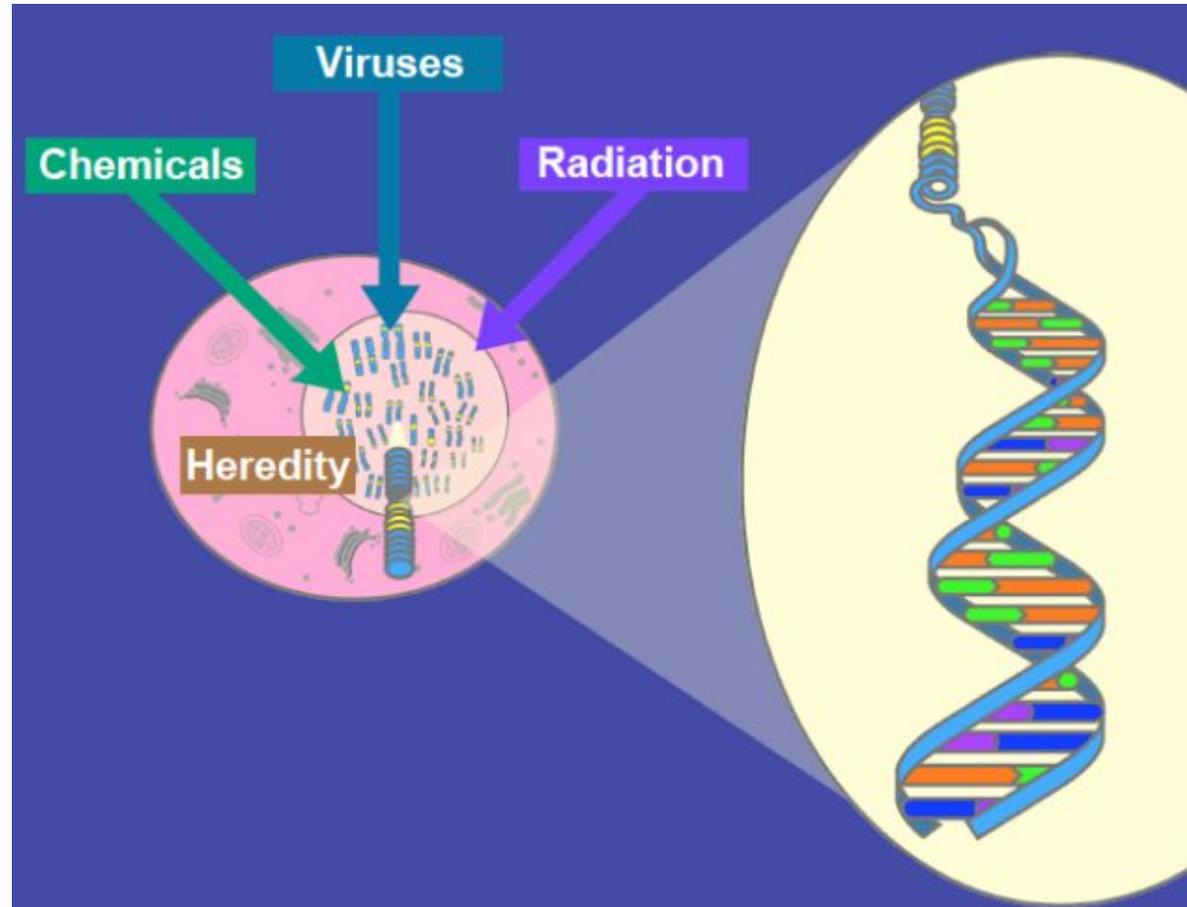


Инвазивный рак



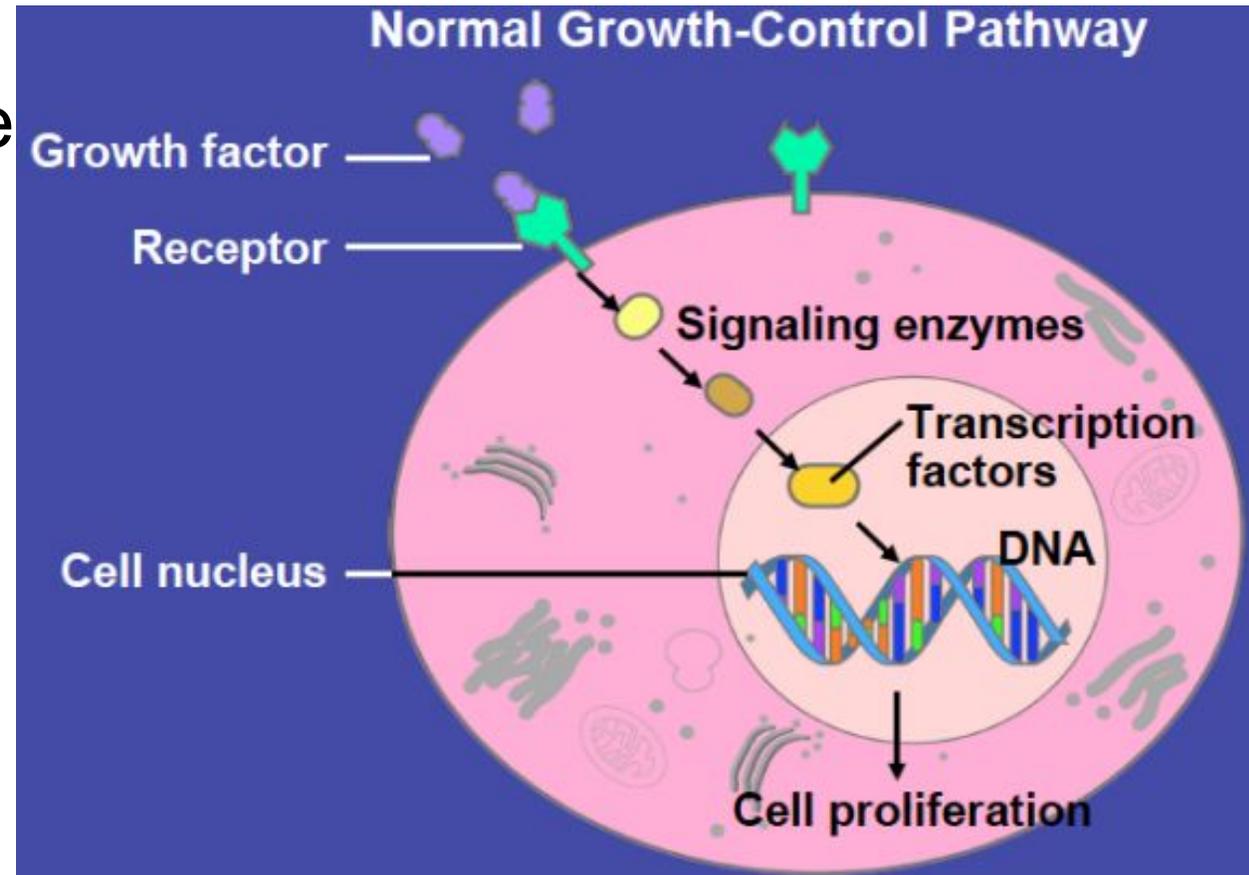
Биология злокачественных опухолей

Онкология – болезнь генома и эпигенома.



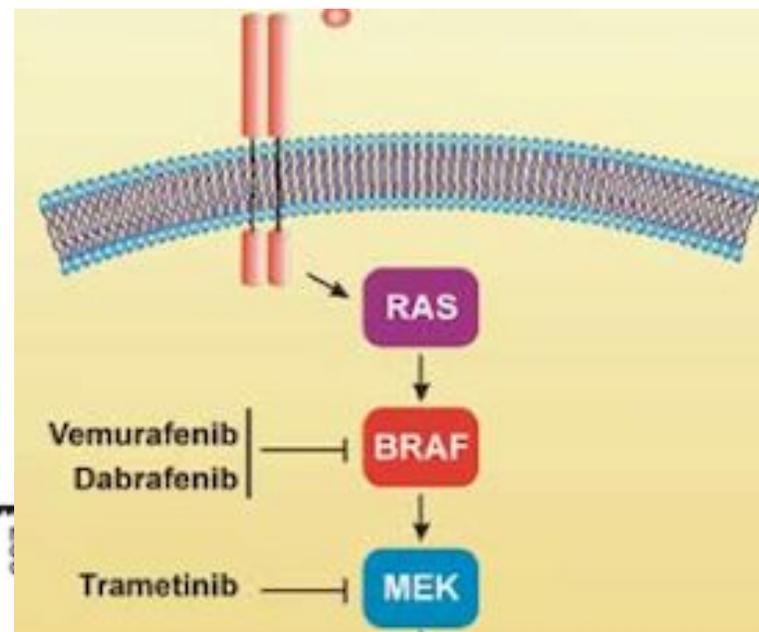
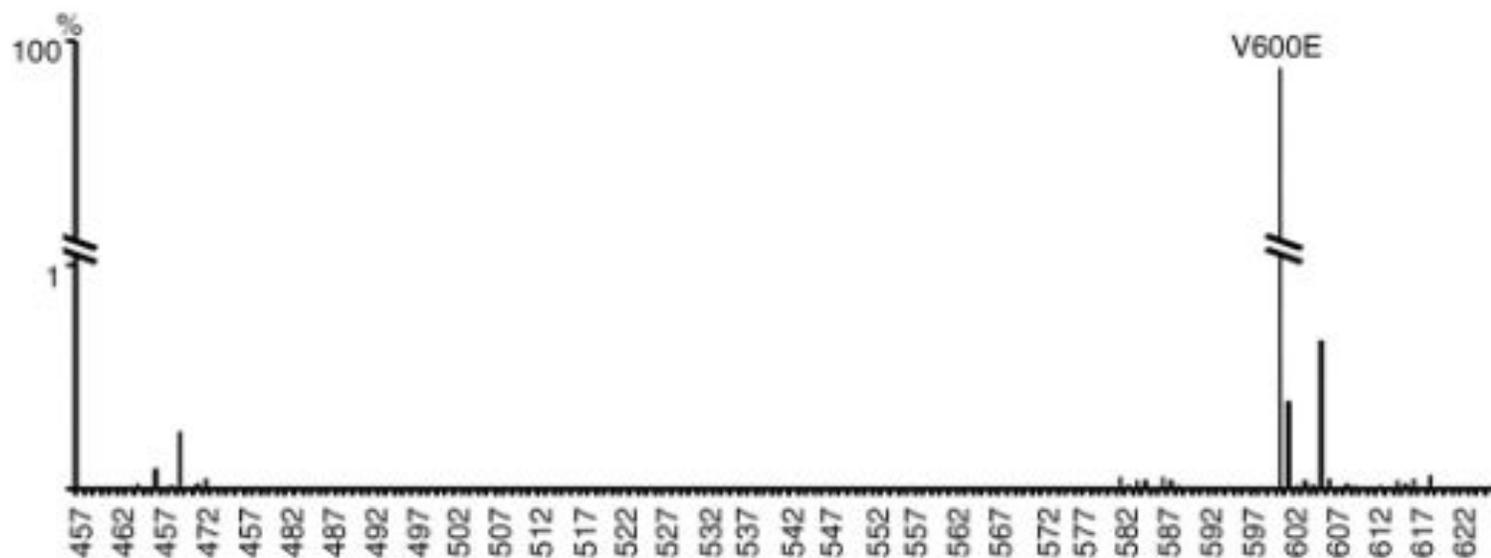
Онкогены

- Протоонкогены – нормальные гены, имеющие потенциал стать онкогенами
- Онкогены – активированные протоонкогены
 - Активирующая точечная мутация
 - Амплификация
 - Транслокация

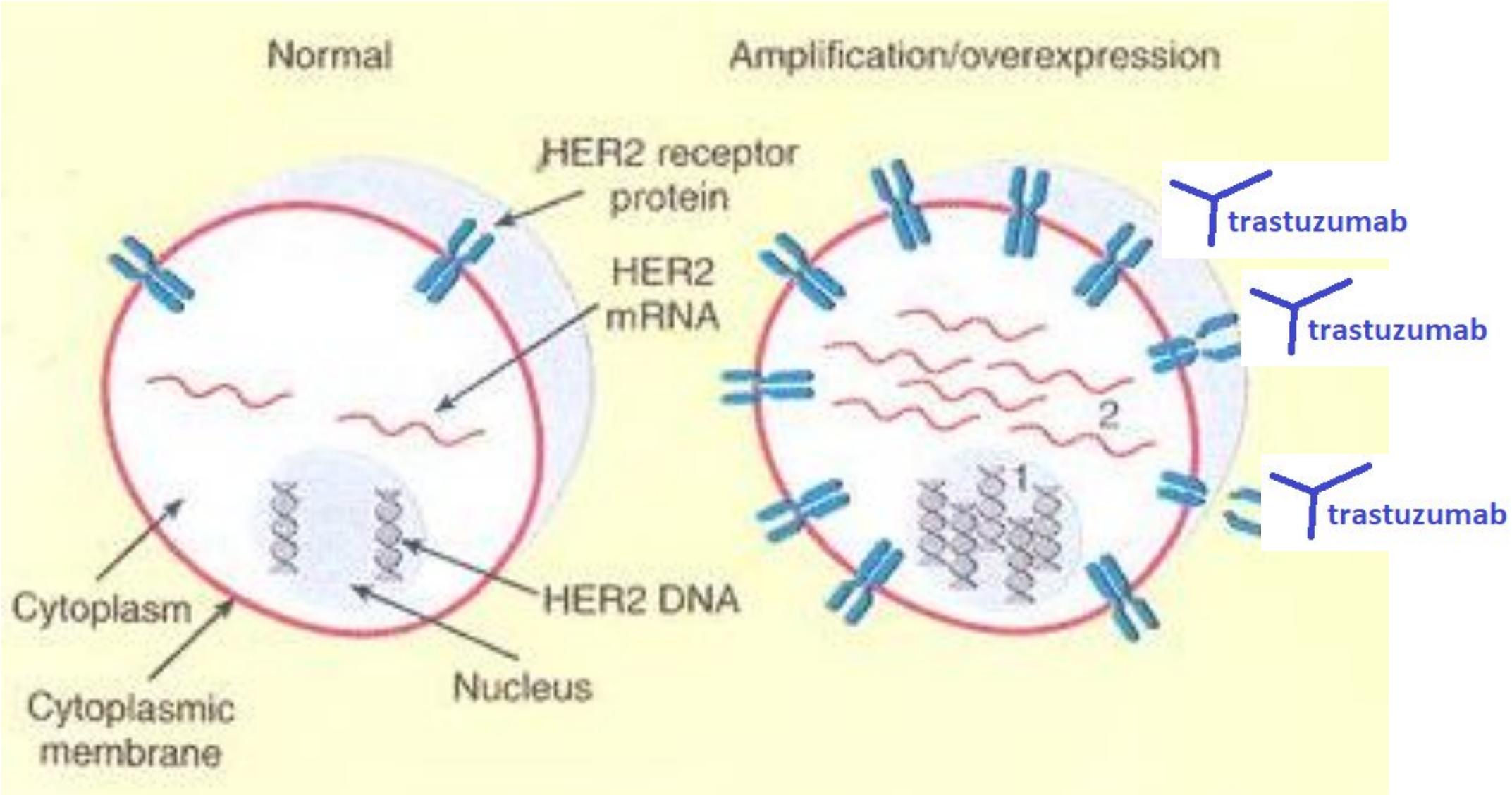


Активирующая точечная мутация

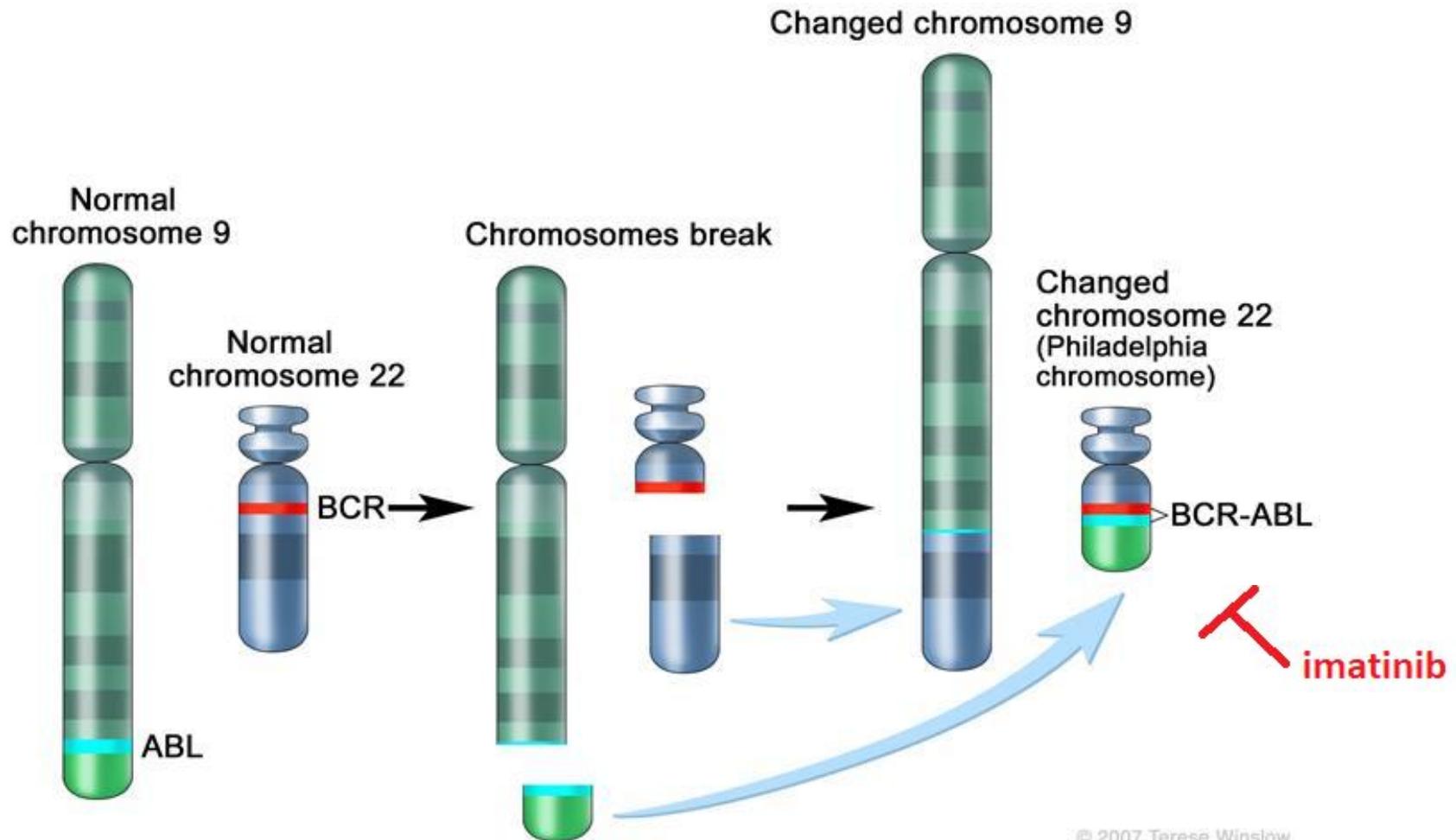
- BRAF V600E при меланоме и др. опухоли - мутация в гене BRAF, кодоне №600 с замещением валина на глутамат. Кодон V600 локализован в активационной петле и поддерживает белок в инактивированном состоянии, пока он не будет фосфорилирован



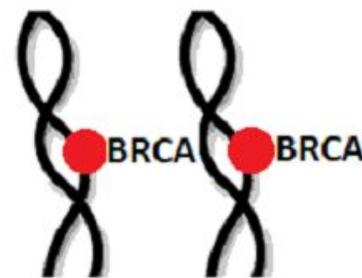
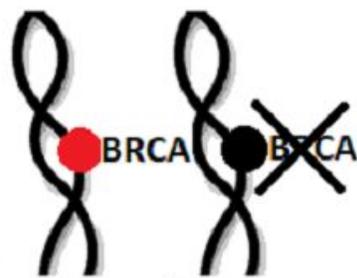
Амплификация. Her2 при раке молочной железы



Транслокация. BCR-ABL (Филадельфийская хромосома)

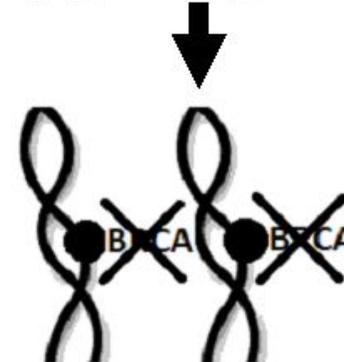
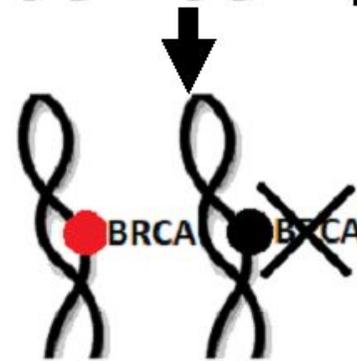
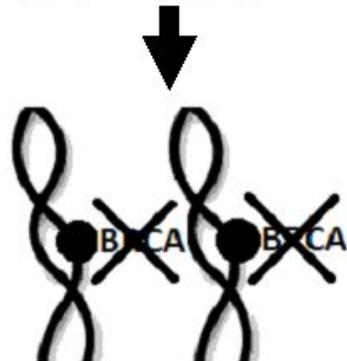


Супрессоры опухолевого роста

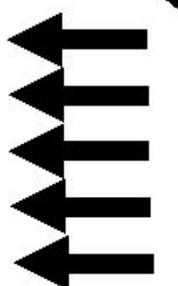


Теория “double-hit”

В большинстве случаев требуется инактивирующая мутация гена-супрессора в обоих гомологичных хромосомах



Cell Death



hypermutation



Cancer

Гены-супрессоры

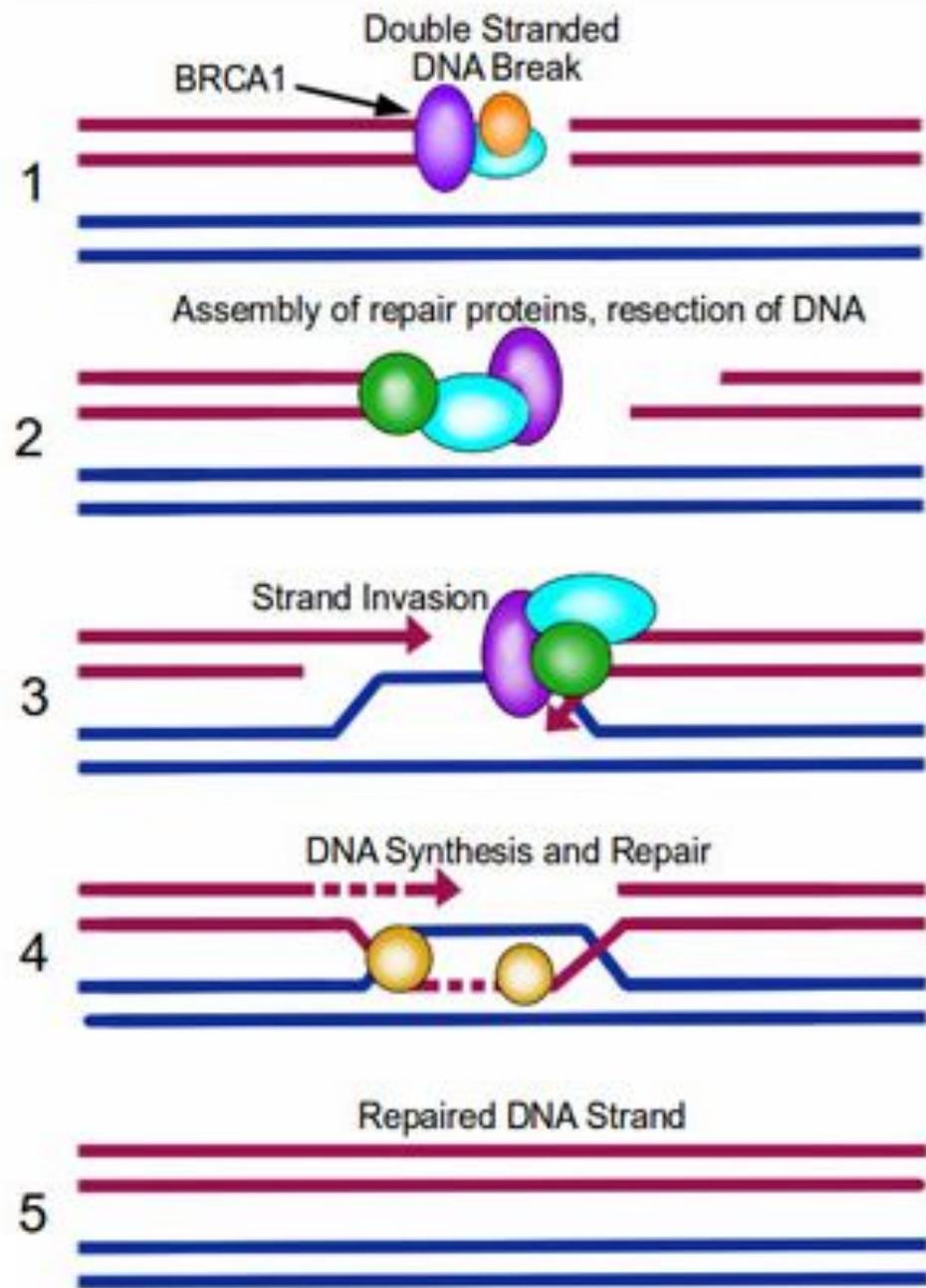
Генс	Роль в клетке	Наследственный синдром	Клиническое значение
BRCA1, BRCA2	Репарация ДНК (по гомологичной хромосоме)	BRCA-ассоциированный рак молочной железы и яичников	Риск рака молочной железы 40-80%
MH1, MH2, MH6, PMS2	Репарация ДНК (mismatch repair)	Синдром Линча	До 80% - риск колоректального рака. До 70% - риск рака эндометрия.
CHEK2	Репарация ДНК (гомологичная и негомологичная)	CHEK2-ассоциированные опухоли	Риск рака молочной железы 20% (в генеральной популяции – 12%)
TP53	Индуктирует арест клеточного деления при повреждении ДНК или апоптоз при невозможности восстановления поврежденной ДНК	Синдром Li-Fraumeni	Почти 100% риск развития злокачественной опухоли (саркомы, рака молочной железы, лейкемии и др.).
RB	Удерживает клетку в фазе G1 клеточного деления	Наследственная ретинобластома	Риск ретинобластомы 40%

**Большинство
супрессоров –
гены репарации
ДНК**

Можем ли мы использовать дефекты в репарации ДНК?

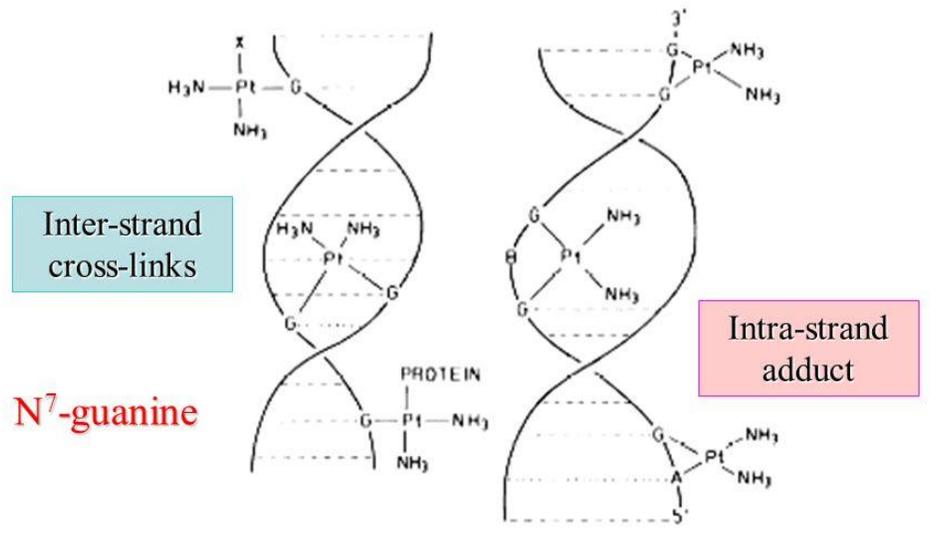
- Химиотерапия
- Лучевая терапия

Homologous Recombination DNA Repair



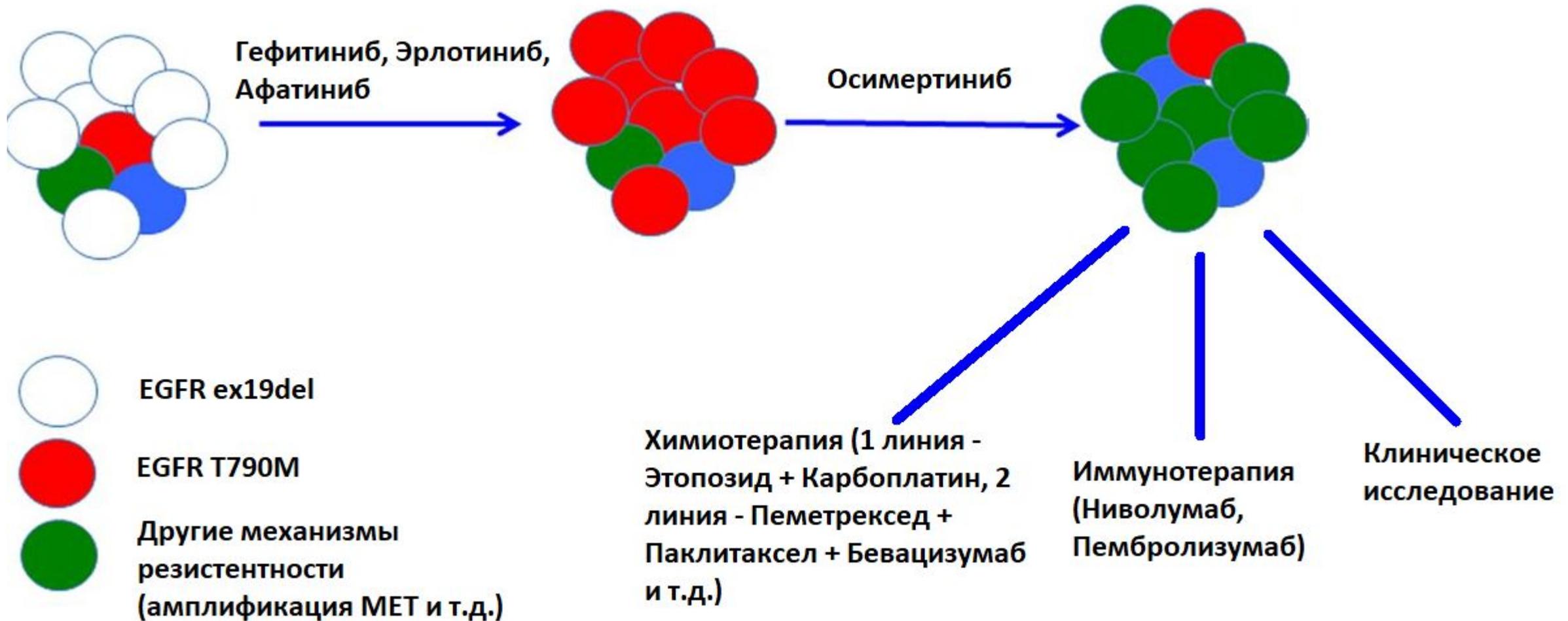
Homologous Repair

Cisplatin-DNA interaction

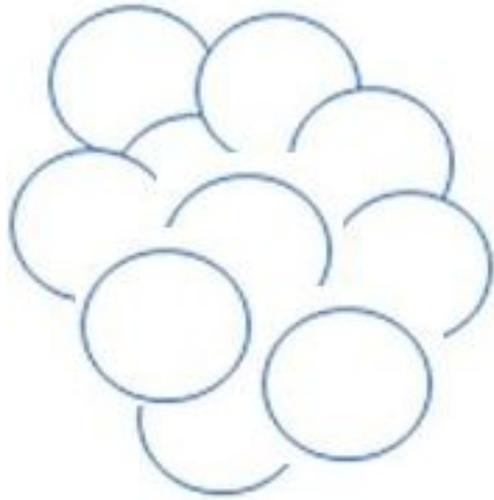


<http://www.iupac.org/publications/pac/1987/pdf/5902x0181.pdf>

Проблема поликлональности опухоли



Однако существуют и преимущественно моноклональные опухоли



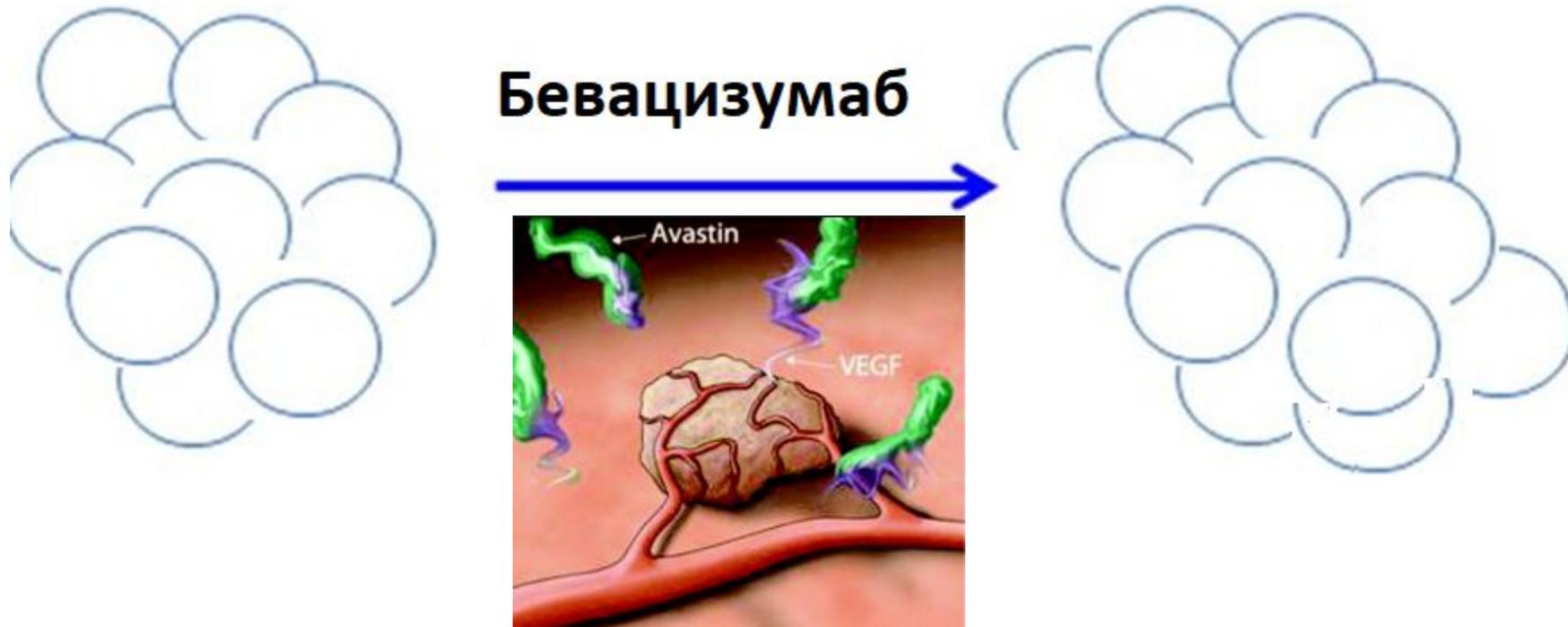
Семинома,
Лимфома Ходжкина

Химиотерапия



**Излечение в
большинстве
случаев**

Препараты с преимущественно «цитостатическим» действием.



Классификация злокачественных неоплазий

Классификация по органу возникновения (МКБ-10) – основная классификация.

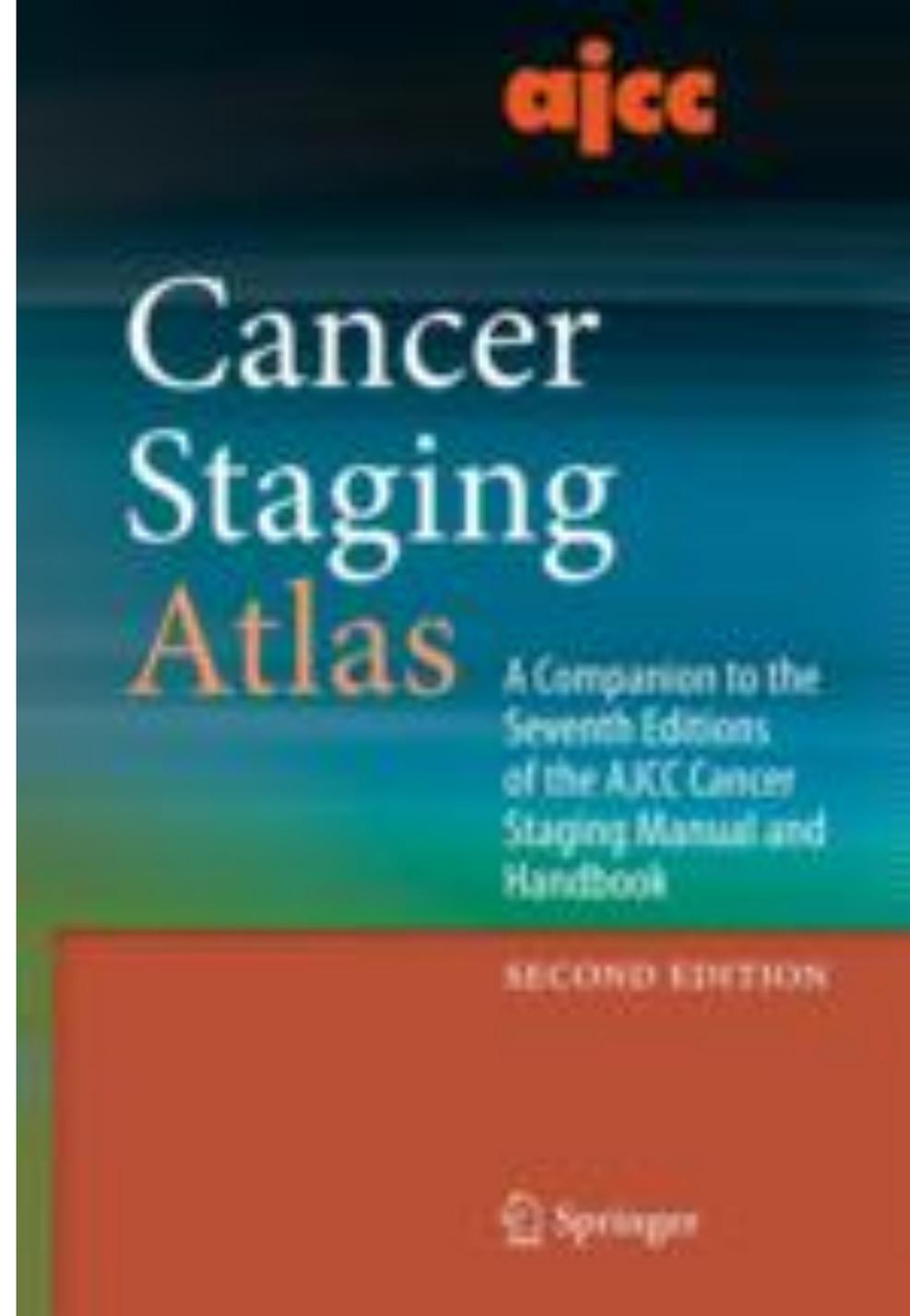
- C00-C14 Malignant neoplasms of lip, oral cavity and pharynx
- C15 Malignant neoplasm of oesophagus
- C16 Malignant neoplasm of stomach
- C17 Malignant neoplasm of small intestine
- C18 Malignant neoplasm of colon
- C19 Malignant neoplasm of rectosigmoid junction
- C20 Malignant neoplasm of rectum
- C21 Malignant neoplasm of anus and anal canal
- ...

Гистологическая классификация

- Эпителиальные опухоли: карциномы (80%)
- Опухоли соединительной ткани: саркома
- Гематологические опухоли: лейкемии, лимфомы и др.
- Опухоли центральной и периферической нервной системы: глиомы, нейробластомы, шванномы и др.
- ...

Стадия. TNM классификация.

- T – tumor.
 - Размер опухоли
 - Глубина инвазии
 - Tx – неизвестная первичная локализация;
- N – nodes
 - Количество пораженных лимфоузлов
 - Уровни поражения лимфоузлов
- M – metastases
 - Наличие отдаленных метастазов



TNM-стадия – прогностический фактор.

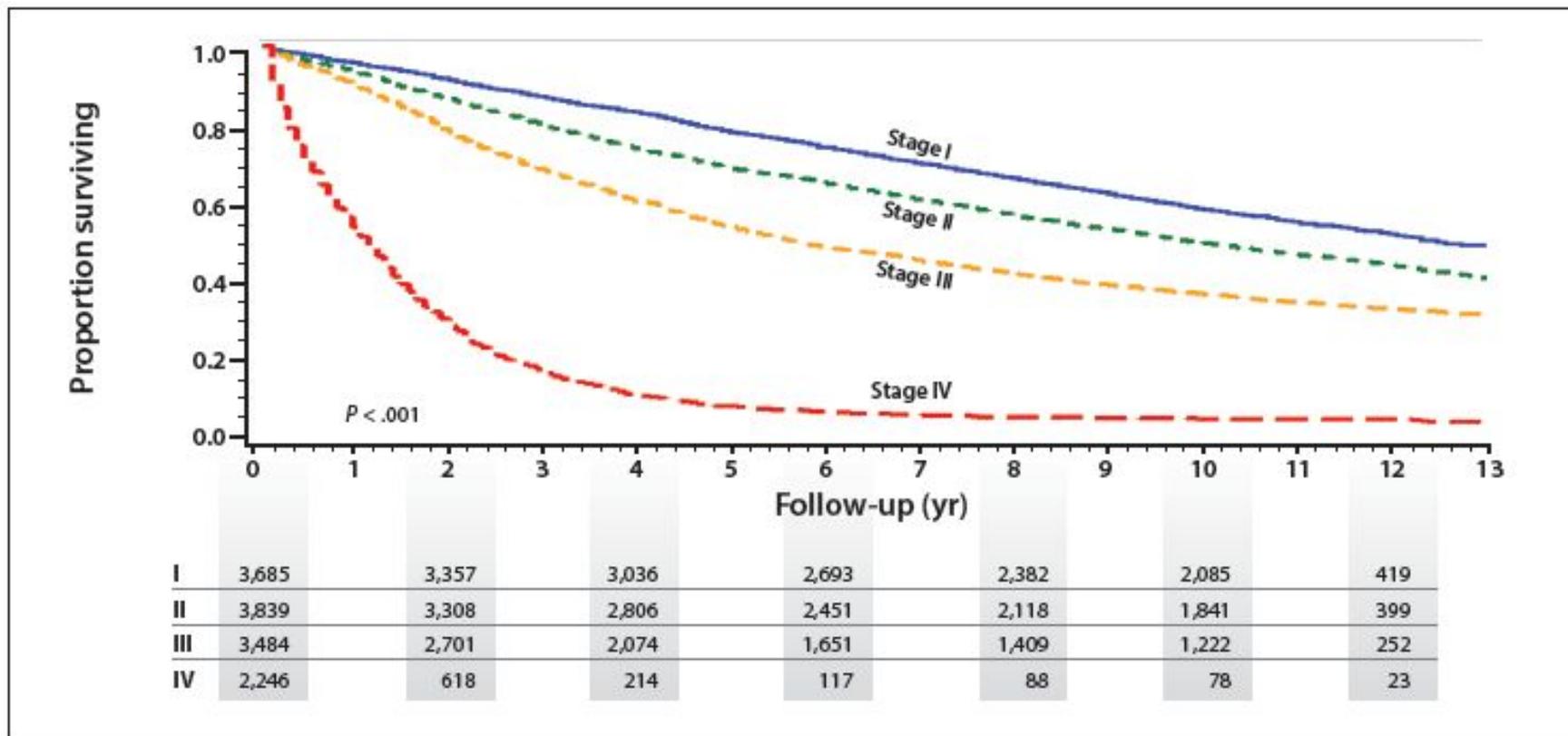


Figure: Kaplan-Meier Curve Displaying Overall Survival of Colorectal Cancer by Stage Among Men 60–75 Years of Age Diagnosed in 1998–2000.

TNM-стадия – предиктивный фактор

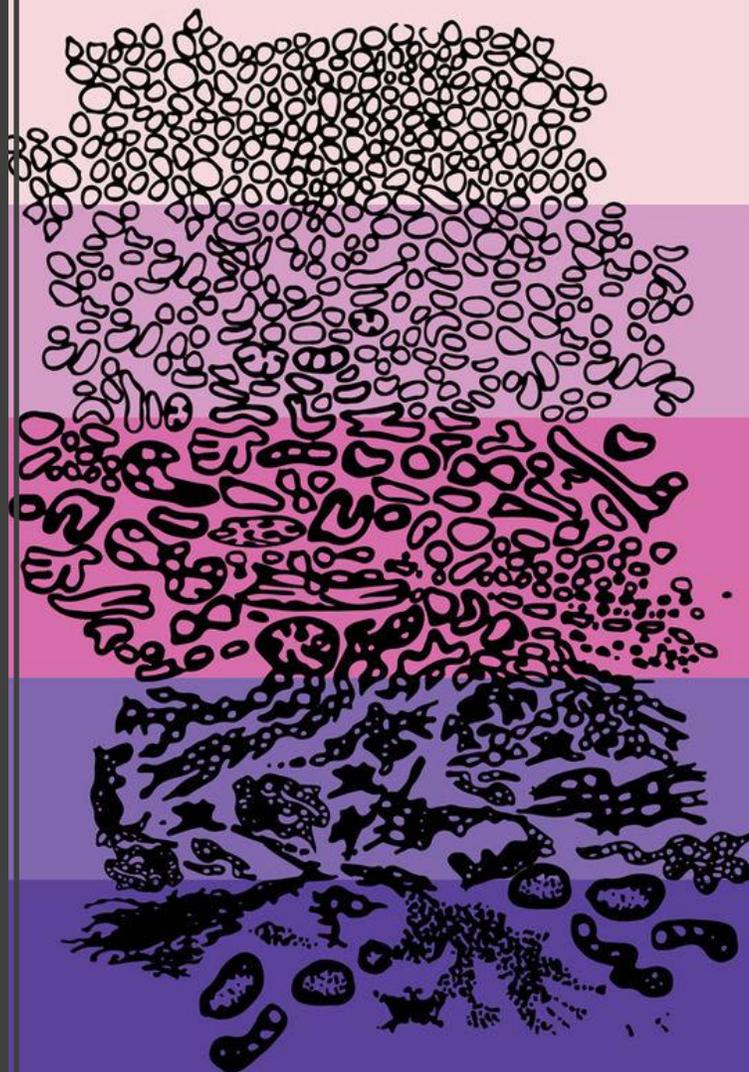
I-II стадия рака ободочной кишки без факторов риска – только хирургия

III стадия рака ободочной кишки – хирургия + адъювантная химиотерапия

IV стадия рака ободочной кишки с нерезектабельными метастазами – паллиативная химиотерапия.

По степени
дифференцировк
и: G1, G2, G3

Gleason's Pattern



1. Small, uniform glands

2. More stroma between glands

3. Distinctly infiltrative margins

4. Irregular masses of neoplastic glands

5. Only occasional gland formation

Well differentiated

Moderately differentiated

Poorly differentiated/
Anaplastic

5-year PSA Recurrence with Treatment

5-10%

20-25%

40-50%

Low-Risk Intermediate-Risk High-Risk

PSA < 10

Lower volume

PSA 10 to 20

Higher volume

PSA > 20

Gleason
Score 6

Predominately
Lower grade

Gleason
Score 7

Predominately
Higher grade

Gleason
Score 8-10

T1 or 2a

Non-bulky

T2b or T2c

Bulky

T3 or T4

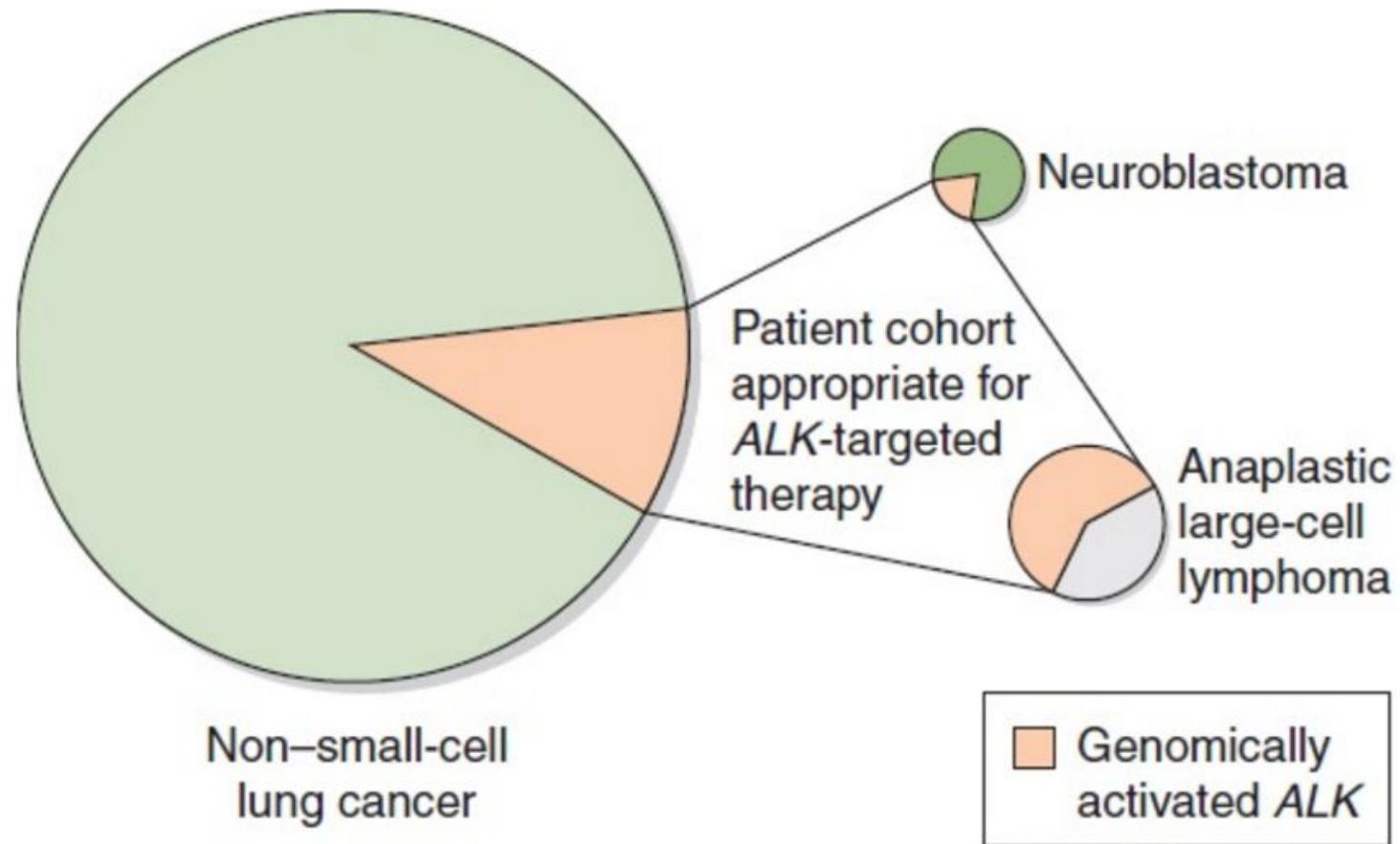
Nottingham Histologic Score

- Ацинарная/тубулярная дифференцировка
 - >75% опухоли формирует ацинарные/тубулярные структуры;
 - 10-75% опухоли формируют ацинарные/тубулярные структуры;
 - <10% опухоли формируются ацинарные/тубулярные структуры;
- Ядерный плеоморфизм
 - Униформные ядра небольшого размера, схожие с таковыми в клетках нормального протокового эпителия
 - Ядра средней величины, умеренно различающиеся по форме и размеру;
 - Крупные ядра, выражено отличающиеся друг от друга по форме и размеру; наличие пречудливых ядер;
- Количество митозов:
 - <7 митозов на 10 полей зрения;
 - 8-14 митозов на 10 полей зрения;
 - >15 митозов на 10 полей зрения;

По наследуемости

- Спорадические (более 90%)
 - Накопление соматических мутаций на протяжении всей жизни;
 - Возникают в пожилом возрасте;
- Наследственные (5-10%)
 - Синдромы предрасположенности к онкологическим заболеваниям, возникающие вследствие герминальной мутации;
 - Возникают в молодом возрасте;

Молекулярно генетическая классификация

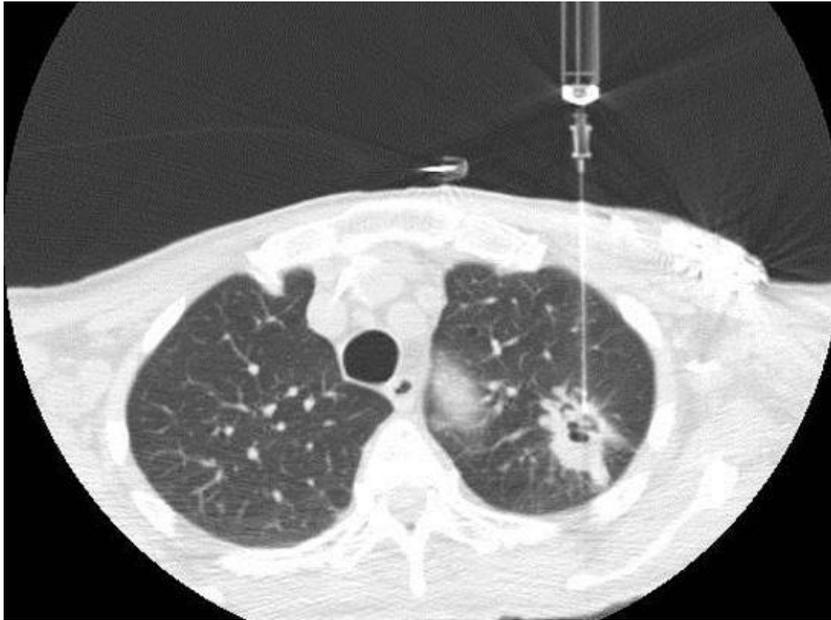


Методы исследования в ОНКОЛОГИИ

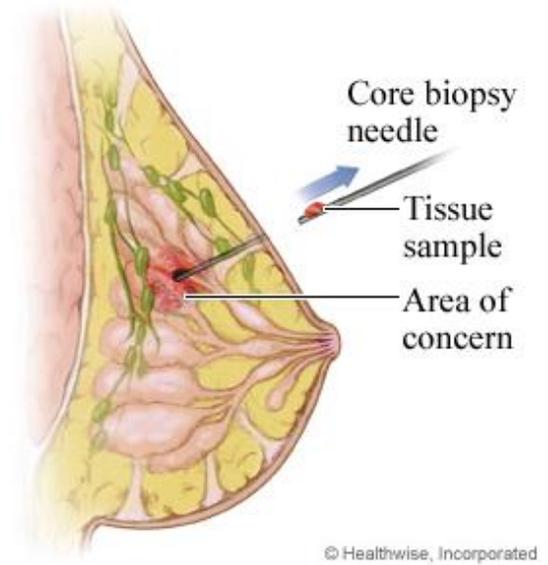
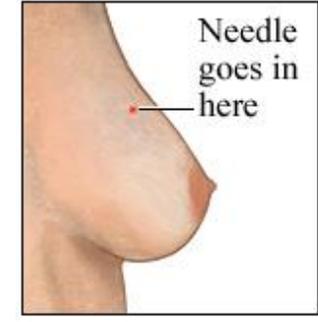
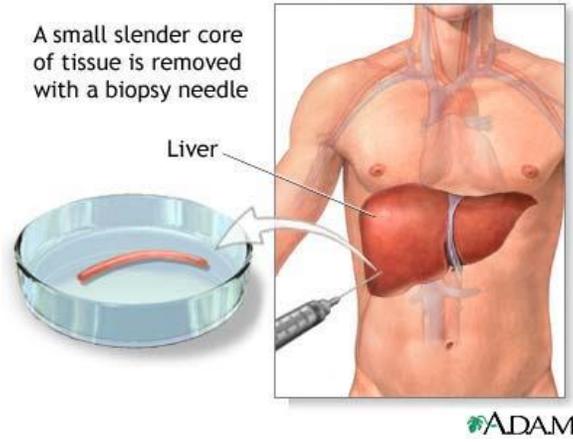
A microscopic image showing several large, irregularly shaped, reddish-brown structures, likely glandular or ductal in nature, surrounded by a dense population of small, blue-stained cells. The structures have a complex internal architecture with dark, possibly necrotic or pigmented areas. The background is filled with numerous small, blue-stained nuclei, suggesting a high cellular density.

Tissue Is the Issue

Патоморфологическое
исследование



A small slender core of tissue is removed with a biopsy needle

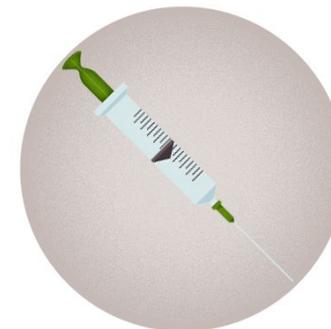


Техники выполнения биопсии

Виды биопсий

TYPES OF BIOPSIES

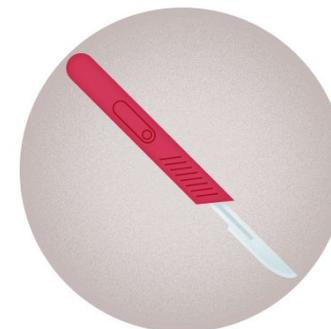
Fine-Needle Aspiration

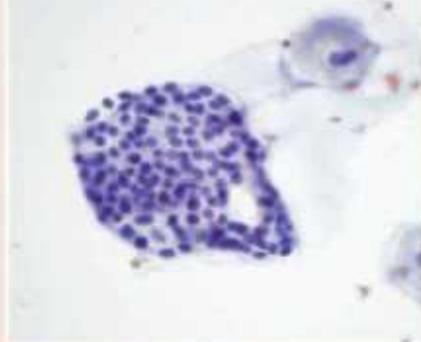
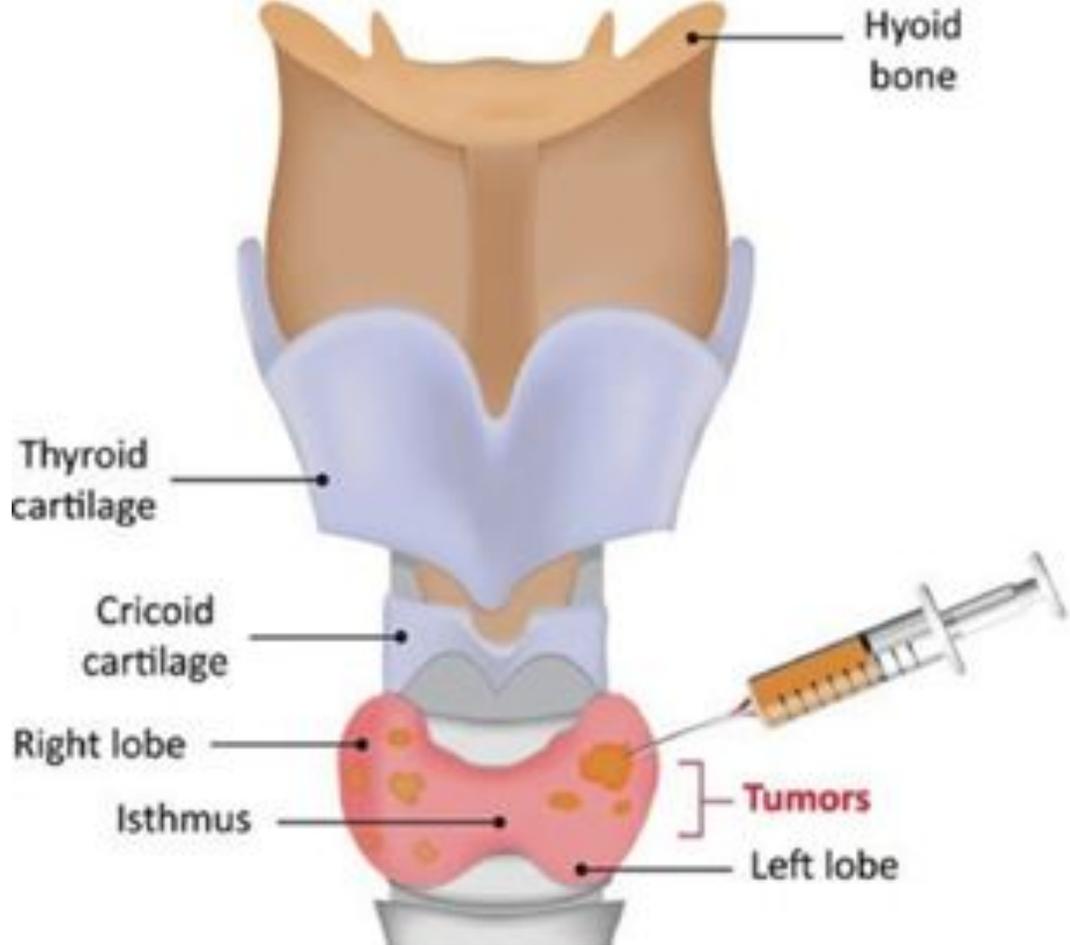


Core-Needle Biopsy

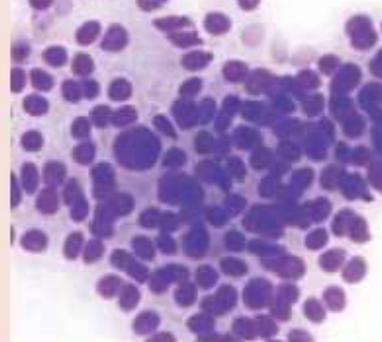


Surgical Biopsy

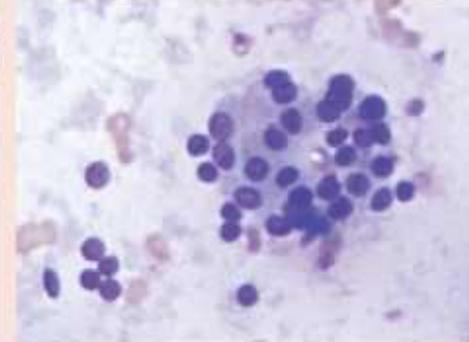




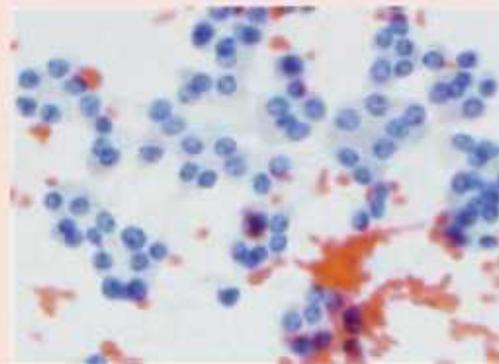
Bethesda II:
benign



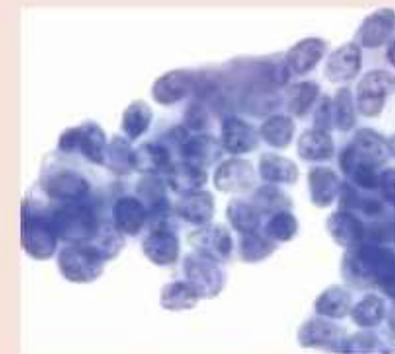
Bethesda III:
follicular lesion of
indeterminate significance



Bethesda IV: suspicious for
Hurthle cell neoplasm



Bethesda IV: suspicious for
papillary thyroid cancer

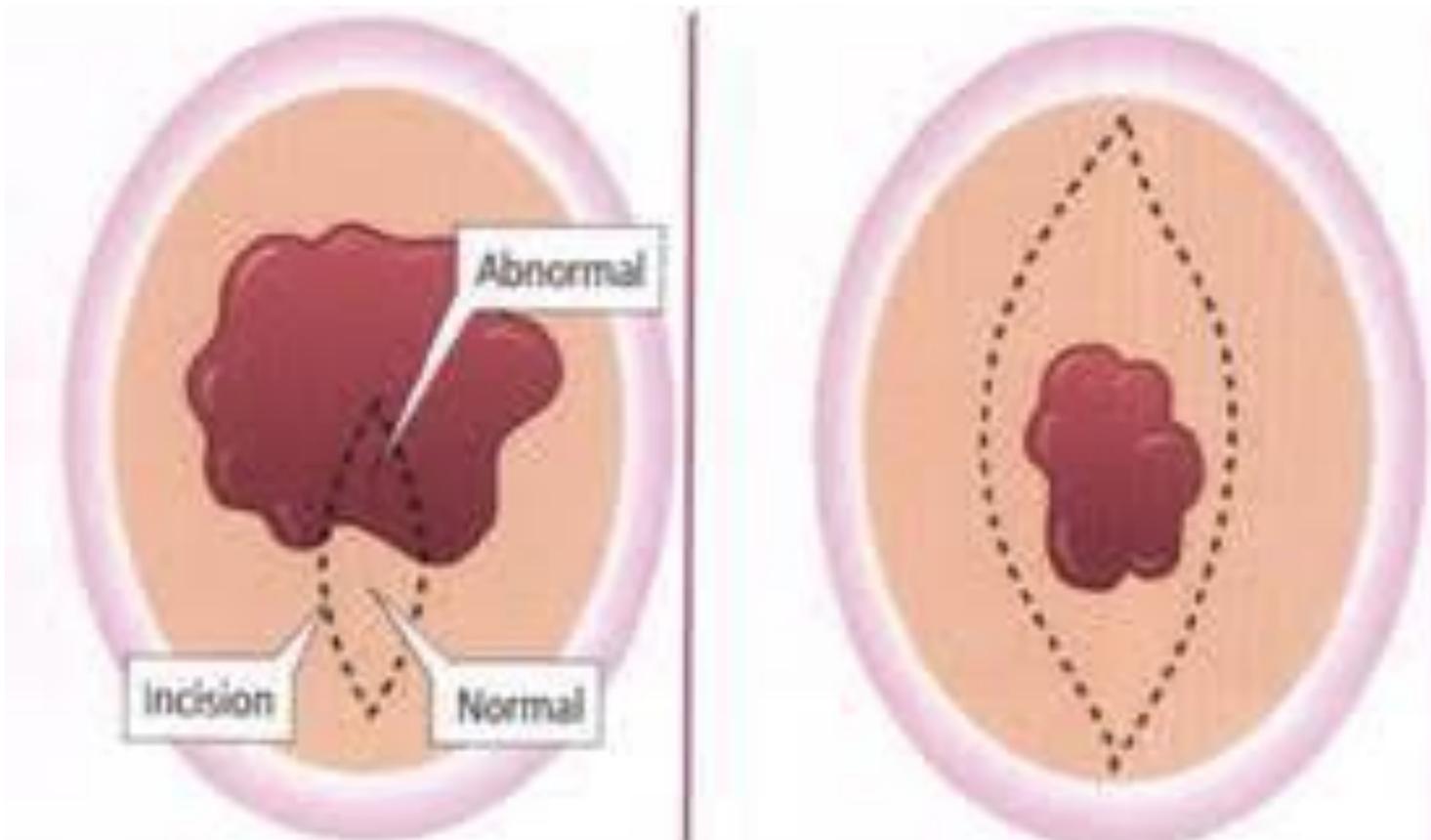


Bethesda VI: papillary
thyroid cancer

Тонкоигольная биопсия

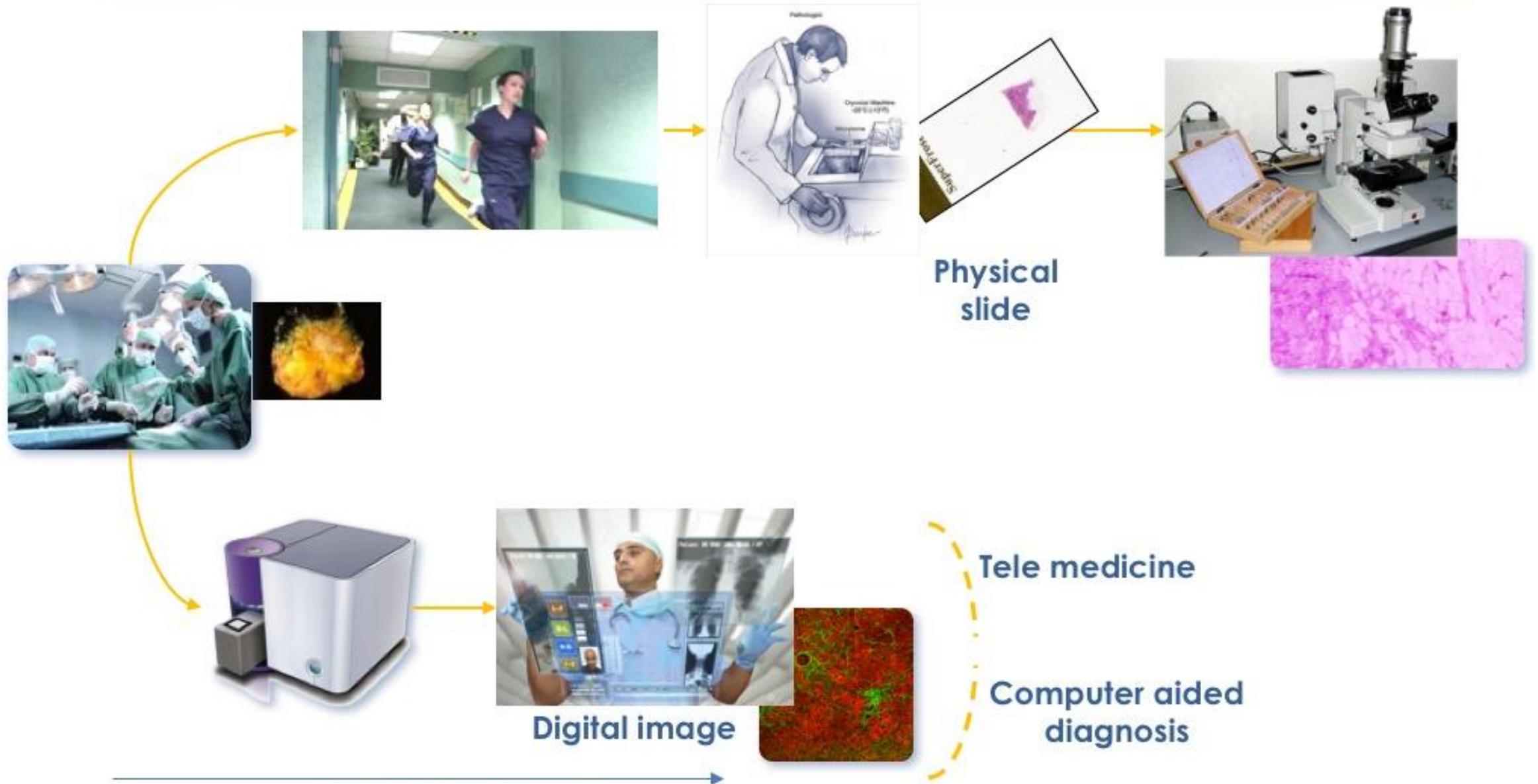
Трепан-биопсия (COR)





Инцизионная и
эксцизионная биопсия

Today Frozen section: 20 - 60 minutes



LLTech: 5-15 minutes

Protocol for formalin fixed paraffin embedded (FFPE) tissue

1. Tissue samples

Contains both tumor and non-tumor parts
Maximum size 30 mm x 24 mm x 4 mm

2. Fixation

10% neutral buffered formalin (NBF)
+ PhosSTOP (Roche) 14 - **24 hours**

3. Dehydration

85% EtOH 35°C 50 minutes → 90% EtOH 35°C 50 minutes → 95% EtOH 35°C 1.5 hours → 100% EtOH 35°C 1.5 hours → 100% EtOH 35°C 2 hours

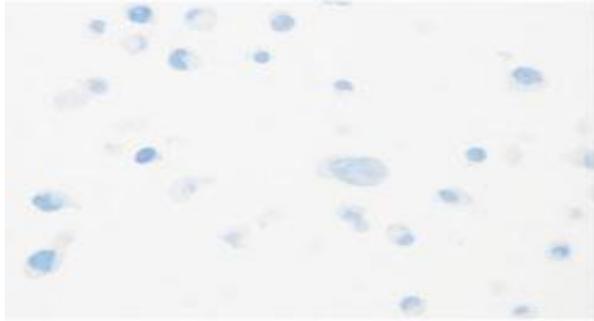
4. Clearing

Xylene 35°C 45 minutes → Xylene 35°C 45 minutes → Xylene 40°C 1 hour

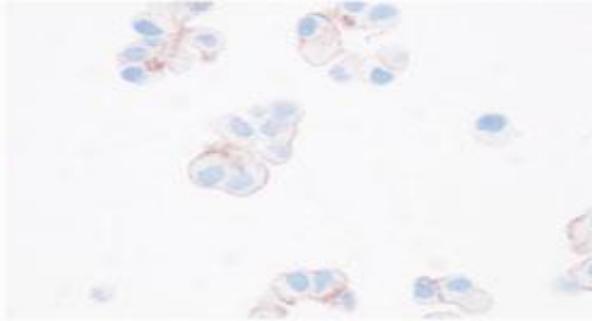
5. Embedding

Paraffin 58°C 45 minutes → Paraffin 60°C 45 minutes → Paraffin 60°C 1.5 hours → Paraffin 60°C 1.5 hours

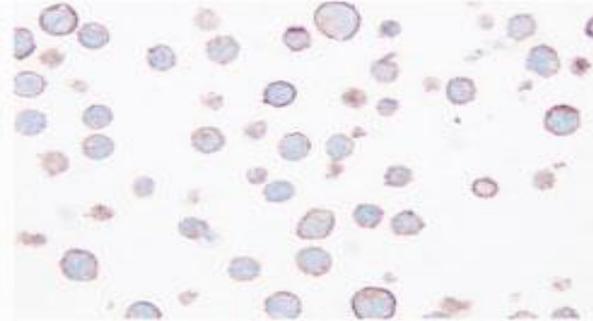
0



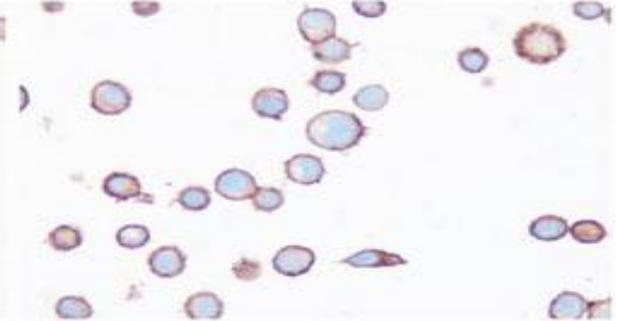
1+



2+

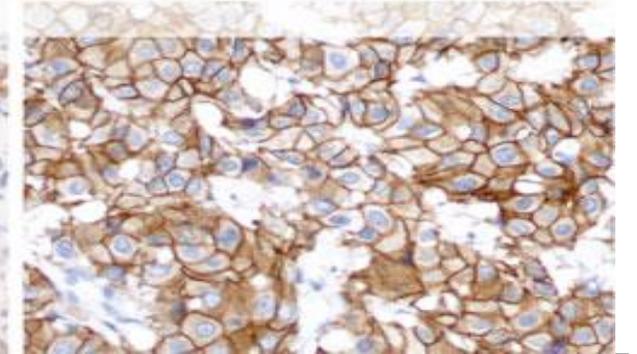
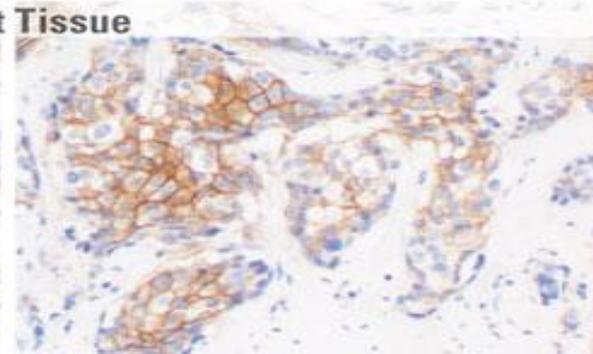
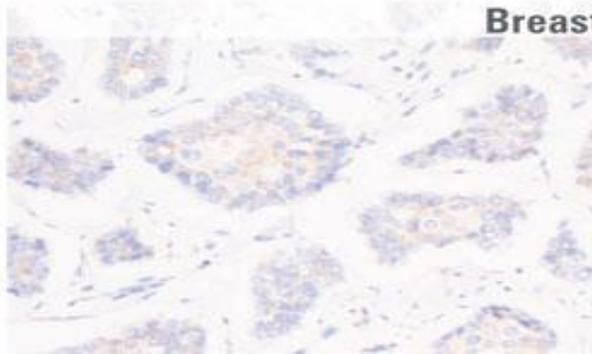
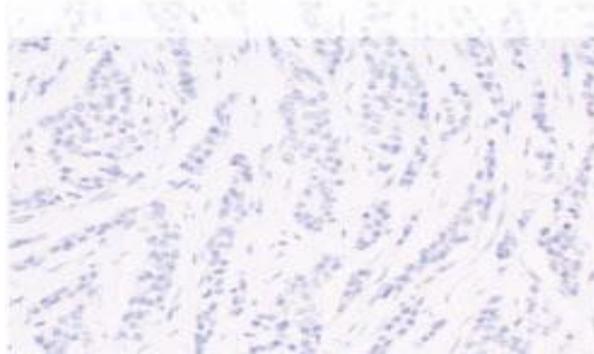


3+



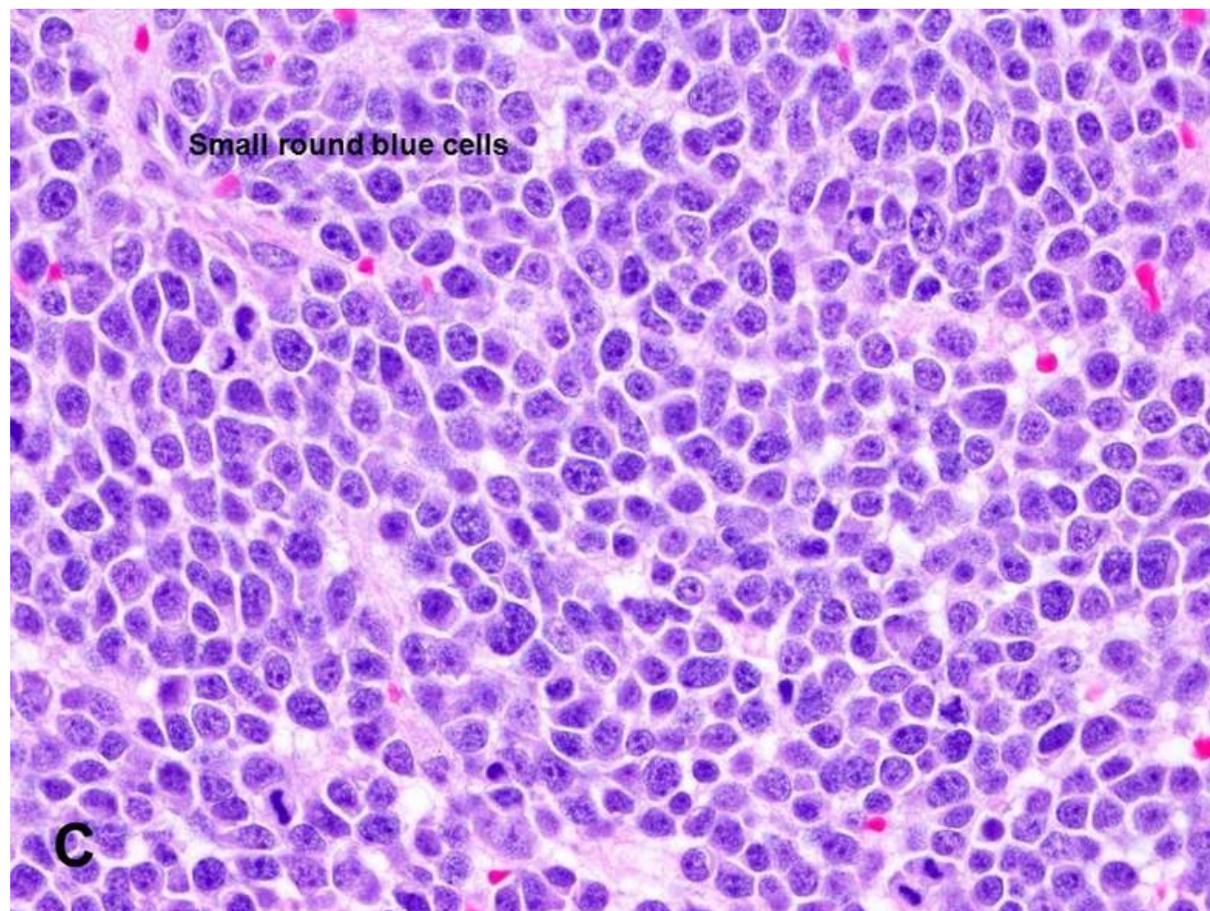
HER2 Control Slides

Breast Tissue



Иммуногистохимическое исследование

ИГХ как метод определения дифференцировки



Рабдомиосаркома (Desmin+, Myogenin+, MyoD1+)

Саркома Юинга (CD99+)

Лимфома (CD45+)

Мелкоклеточная карцинома (panCK+, Syn+, ChrA+)

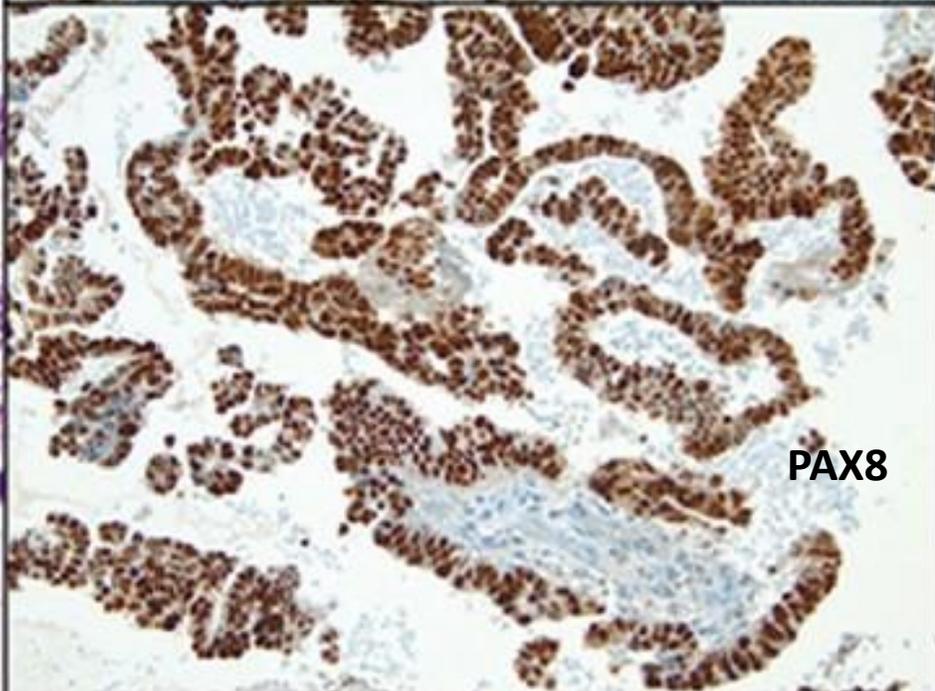
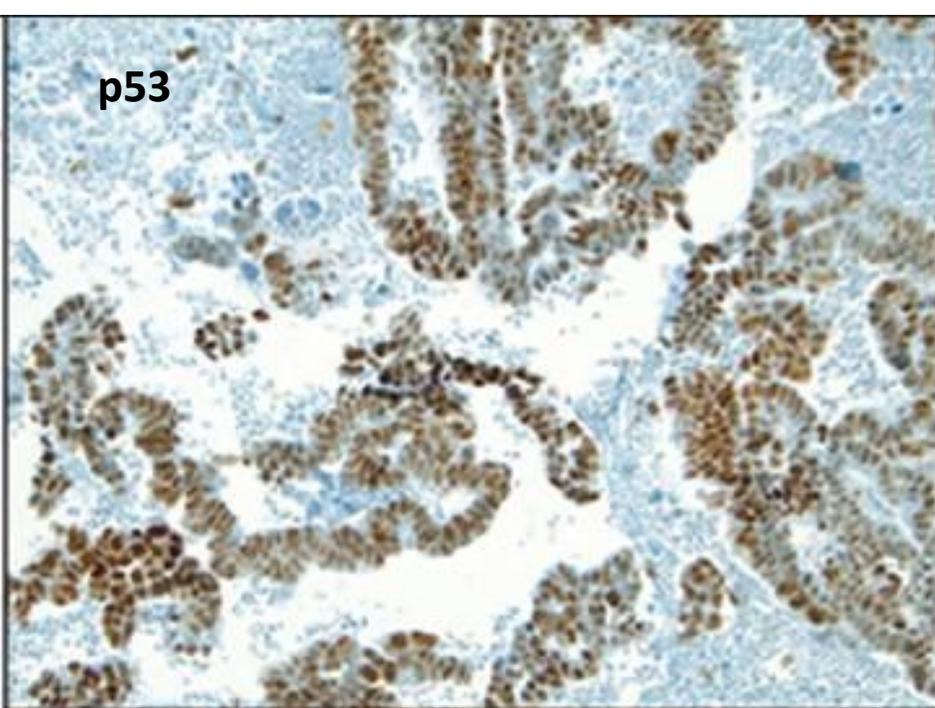
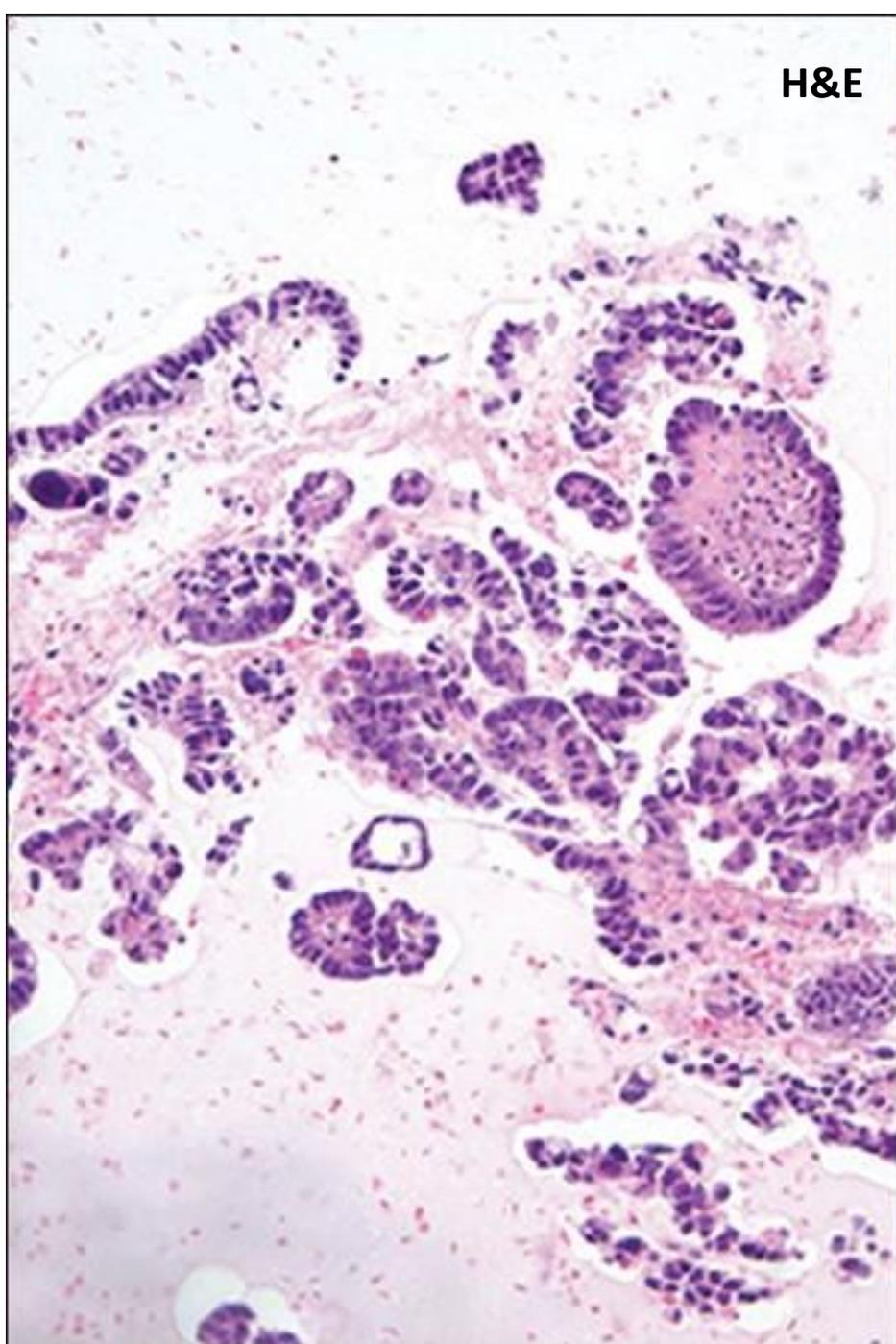
Нейробластома (Syn+, PНОХ2В+)

Беспигментная меланома (S100+, HMB-45+, MelanA+)

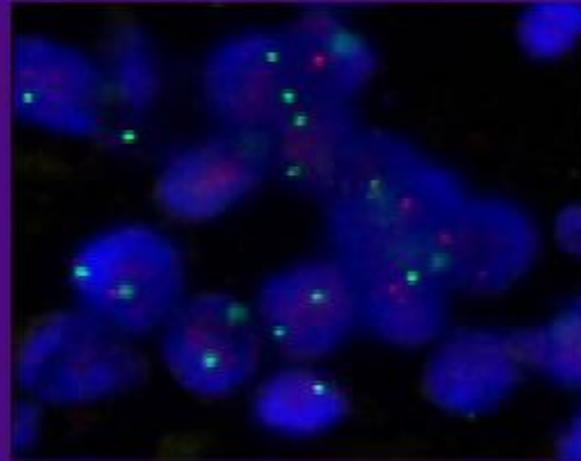
Основные ИГХ маркеры дифференцировки

- **CD45** – пан-лимфоцитарный антиген (Не экспрессируется некоторыми лимфомами).
- **Виментин, десмин** – маркеры мезенхимальной дифференцировки
- **Цитокератины** – маркеры эпителиальной дифференцировки

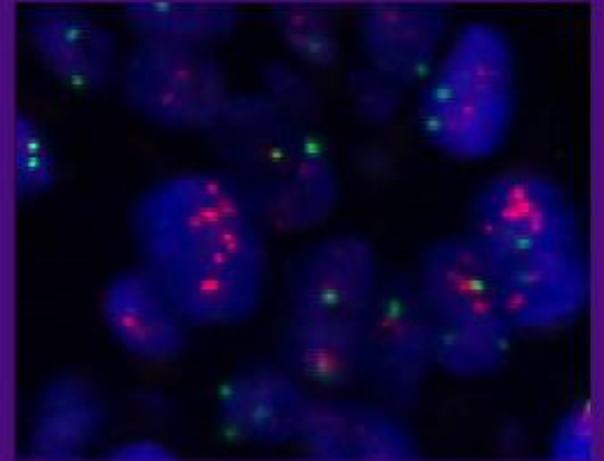
Цитоло-
гическое и
иммуноцито-
химическое
исследовани
я



FISH



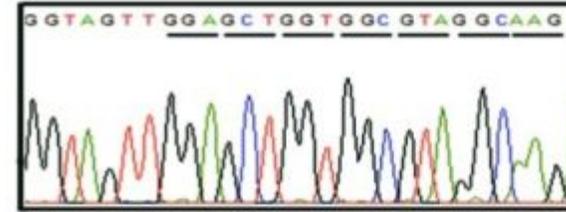
HER2 Negative



HER2 Positive

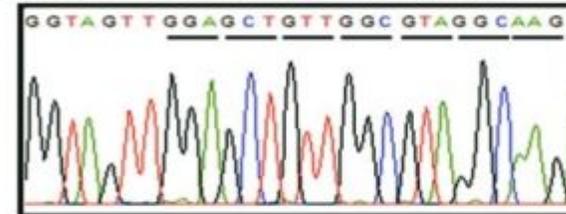
Молекулярно-генетические исследования

WT codon 10 11 12 13 14 15 16
Amino Acid G A G G V G K



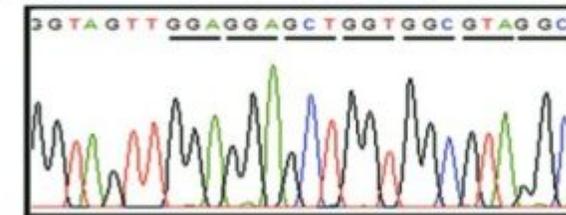
KRAS
WT

WT codon 10 11 12 13 14 15 16
Amino Acid G A V G V G K



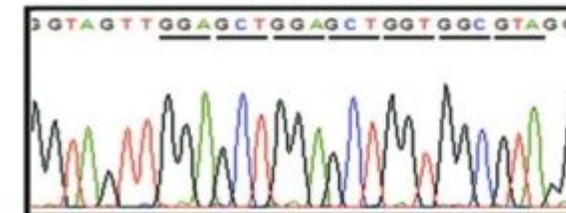
KRAS
G12V

WT codon 10 -- 11 12 13 14 15
Amino Acid G G A G G V G



Patient #: 286
¹⁰Gly¹¹

WT codon 10 11 --- --- 12 13 14
Amino Acid G A G A G G V



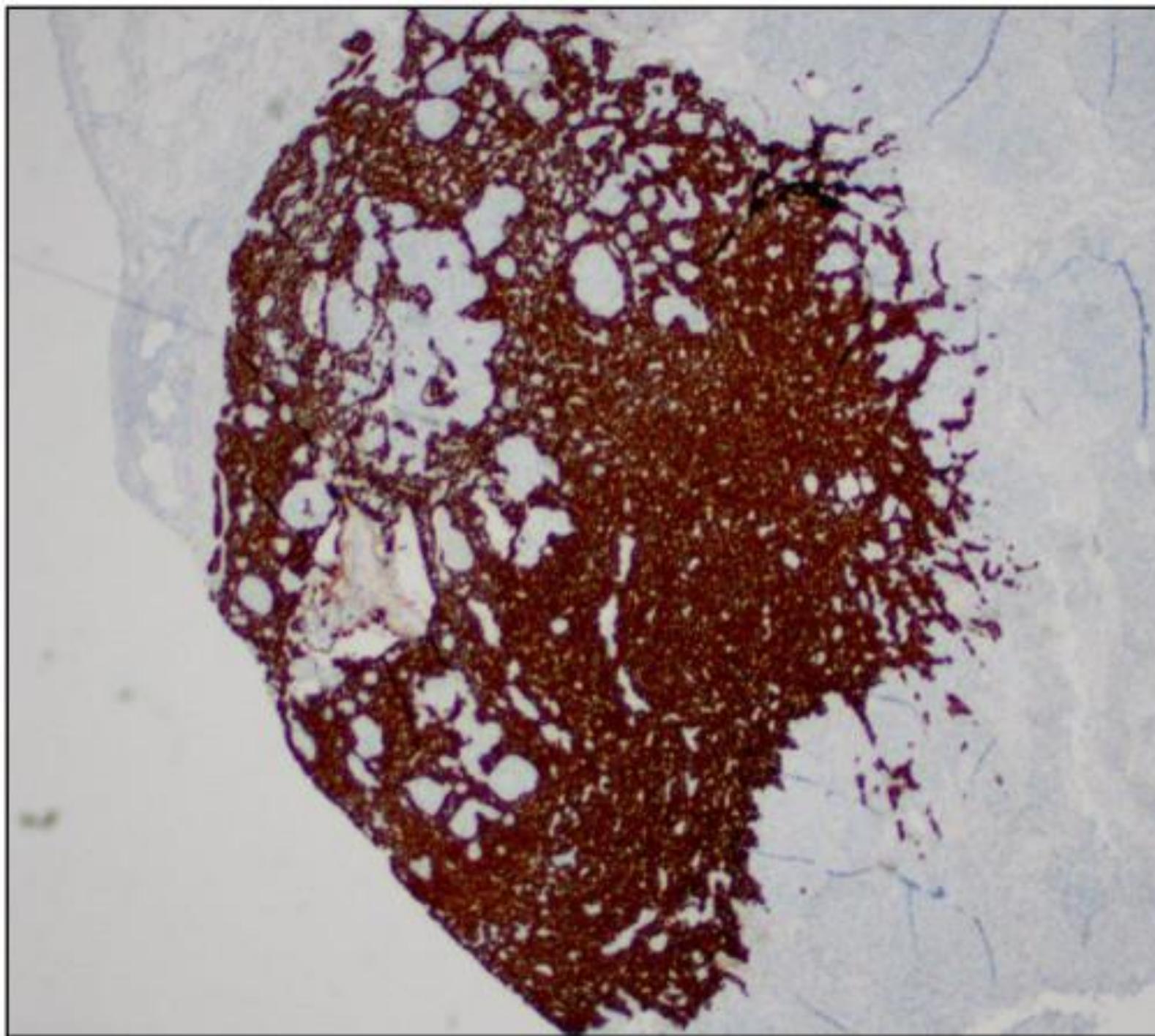
Patient #: 833
¹¹Gly Arg¹²

Онкомаркеры

Онкомаркер	Клиническое значение
СА125	СА125>800 + типичная клиническая картина + атипичные клетки в асцитической жидкости = диагноз Рак яичника (но лучше сделать ИЦХ) Наблюдение после оперативного лечения и химиотерапии????
РЭА, СА19-9	Наблюдение после оперативного лечения колоректального рака
ПСА	Оценка эффективности терапии Наблюдение Скрининг?????
АФП	АФП>400 + гиперваскуляризация в артериальную фазу КТ = диагноз
АФП, ХГЧ	Оценка прогноза при герминогенных опухолях Наблюдение после радикального лечения несеминозных герминогенных опухолей.

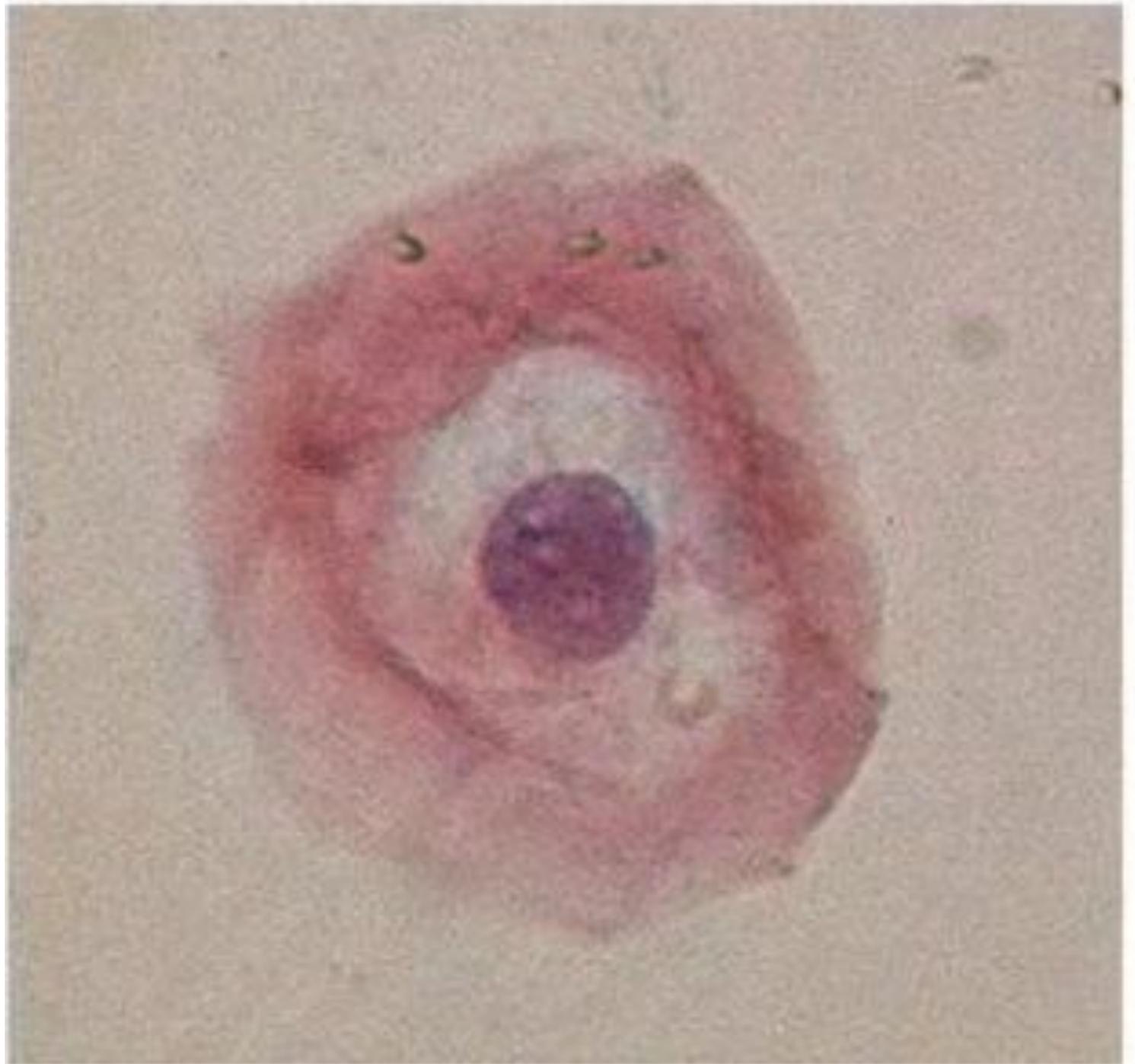
USMLE Step1

- При иммуногистохимическом исследовании удаленного лимфоузла выявлена выраженная экспрессия панцитокератина. Какое из вышеперечисленных заболеваний наиболее вероятно?
 - Рак молочной железы
 - Лейомиосаркома матки
 - В-крупноклеточная лимфома
 - Хронический лимфолейкоз



USMLE Step1

- Женщина 30 лет обратилась к гинекологу для планового осмотра. При исследовании мазка по Папаниколаусу обнаружены следующие клетки. Какой дополнительный тест следует выполнить пациентке?
 - Гистероскопия
 - Микроскопия мазка с окрашиванием гидроксидом калия
 - Посев мазка на микрофлору
 - ПЦР-реакция на HPV-вирус



USMLE Step1

- У пациента 30 лет выявлен семейный аденоматозный полипоз. Супруга здорова, наследственный анамнез не отягощен. Какова вероятность рождения ребенка с семейным аденоматозным полипозом?
 - 0% для девочки, 50% для мальчика;
 - 25%;
 - 50%
 - 100%

