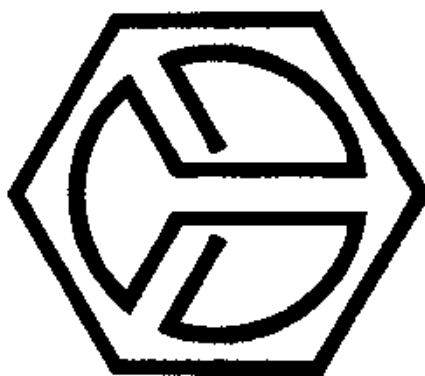


**Кемеровская государственная
медицинская академия**

Глушков А. Н.

ОСНОВЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ, ПРОФИЛАКТИКИ, ИММУНОДИАГНОСТИКИ И БИОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ



Кемерово – 2002

Министерство здравоохранения Российской Федерации,
Кемеровская государственная медицинская академия
Кемеровский научный центр СО РАН, Отдел иммунологии рака

Глушков А. Н.

**ОСНОВЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ,
ПРОФИЛАКТИКИ, ИММУНОДИАГНОСТИКИ И
БИОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ**
(элективный курс лекций по онкологии для
клинических ординаторов, интернов и врачей)

Кемерово – 2002

УДК
ББК 55.6
Г55

Глушков А. Н. **Основы канцерогенеза, прогнозирования, профилактики, иммунодиагностики и биотерапии злокачественных опухолей:** элективный курс лекций по онкологии для клинических ординаторов, интернов и врачей. – Кемерово: КГМА, 2002. – 87 с.

Курс лекций подготовлен заведующим Отделом иммунологии рака КемНЦ СО РАН, проф. кафедры онкологии КГМА, д.м.н., чл.-корр. РАЕН А.Н. Глушковым. В нем отражены некоторые актуальные проблемы теоретической и клинической онкологии, еще не вошедшие в учебники и учебно-методические пособия: современные представления о молекулярно-биологических механизмах канцерогенеза, о химиопрофилактике и биотерапии опухолей, о новых методах прогнозирования и ранней диагностики онкологических заболеваний.

Лекции предназначены для клинических ординаторов, интернов и практических врачей.

Рецензенты:

Зав. каф. онкологии КГМА, доцент Ю.М. Магарилл

Зав. ЦНИЛ Новокузнецкого ГИДУВ, проф., чл.-корр. РАЕН Н.А. Зорин

Рассмотрено и рекомендовано к печати совместным заседанием кафедры онкологии КГМА и Отдела иммунологии рака КемНЦ СО РАН 29.11.2001, Центральным методическим советом КГМА 16.01.2001.

© Кемеровская государственная медицинская академия, 2002.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Лекция 1. Канцерогенез: основные понятия. Источники и классификация канцерогенов	5
Лекция 2. Краткая характеристика безусловных КГ для человека (группа 1)	14
Лекция 3. Общебиологические закономерности и механизмы канцерогенеза	29
Лекция 4. Теоретические и практические аспекты химиопрофилактики рака	46
Лекция 5. Опухолевые маркеры	58
Лекция 6. Биотерапия злокачественных новообразований	76
Рекомендуемая литература	86

ВВЕДЕНИЕ

За последние годы представления о факторах, которые способствуют возникновению рака у человека, и о процессах развития опухолей существенно расширились. Появились новые направления в онкологической науке. Это сделало возможным создание новых методов раннего прогнозирования и профилактики рака. Несмотря на то, что привычные методы диагностики и лечения рака сохраняют свои доминирующие позиции в клинической онкологии, акцент постепенно смещается в сторону профилактики онкологии, объектом которой будет не больной злокачественным новообразованием, а здоровый человек. Основной задачей онкологии будущего должно стать не лечение больных, а предотвращение онкологического заболевания.

Понятно, что даже врачам-онкологам, а тем более студентам и аспирантам, врачам санитарной службы, гигиенистам, специалистам по охране окружающей среды и социальной гигиене весьма сложно получить корректную информацию о канцерогенах, о механизмах канцерогенеза, о методах детекции канцерогенеза в начальных фазах, о модификаторах канцерогенеза. В настоящем лекционном курсе мы попытаемся осветить современные представления по этим вопросам в весьма сжатом виде. Основное внимание будет уделено химическому канцерогенезу в силу того, что население Кузбасса подвержено воздействию в первую очередь химических канцерогенов. Кроме того, будут предоставлены новые данные по иммунохимии канцерогенеза, еще не вошедшие в монографии, а тем более в учебники по онкологии. Это связано с тем, что наш Отдел иммунологии рака Кемеровского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук долгое время занимается проблемами иммунохимии канцерогенов и некоторые полученные результаты имеют приоритетный характер в мировой науке. Серьезные успехи в области иммунохимии опухолей достигнуты в Центральной научно-исследовательской лаборатории Новокузнецкого института усовершенствования врачей МЗ РФ. Под руководством профессора Н.А. Зорина разработана новая методология иммунодиагностики рака, которая находит все большее применение в повседневной практике врачей-онкологов. Можно с уверенностью сказать, что в Кемеровской области по счастливому стечению обстоятельств а, может быть, и вполне закономерно сформировались две научные школы по иммунохимии канцерогенеза, разрабатывающие два параллельных, взаимодополняющих направления в теоретической и клинической онкологии. Мы считаем, что практикующим врачам-онкологам будет интересно, полезно ознакомиться хотя бы в общих чертах с научными достижениями своих коллег-ученых.

Лекция 1.

КАНЦЕРОГЕНЕЗ: ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ, ИСТОЧНИКИ И КЛАССИФИКАЦИЯ КАНЦЕРОГЕНОВ

Основные понятия

Прежде всего определим, что означают термины “канцероген” и “канцерогенез”. Канцерогеном (КГ) называют фактор, воздействие которого достоверно увеличивает частоту возникновения опухолей (доброкачественных или злокачественных) в популяциях человека или животных, или фактор, который сокращает период развития опухолей. Канцерогенез можно определить как процесс возникновения злокачественных новообразований в результате действия канцерогенных факторов или как процесс возникновения опухолей независимо от механизмов действия канцерогенных факторов, который выражается в более частом или более раннем появлении опухолей в популяциях человека или животных. Такое определение включает в себя два основных аспекта канцерогенеза - патогенетический и эпидемиологический. Необходимо с одной стороны узнать механизмы канцерогенного действия определенных факторов на молекулярном, клеточном и системно-органным уровнях, а с другой - иметь в виду влияние этих же факторов на популяцию. Эти два аспекта отражаются и в различии таких понятий как канцерогенность вещества и канцерогенная опасность вещества. Канцерогенность характеризует способность того или иного фактора вызывать опухоли. Важно отметить, что эта способность свидетельствует о возможном развитии злокачественных новообразований и позволяет проводить сравнение различных веществ по этому признаку при непосредственном их воздействии на биологический объект. Канцерогенная опасность (риск) - это вероятностная характеристика, она отражает степень увеличения частоты возникновения опухолей у людей, подвергнувшихся или подвергающихся воздействию определенных канцерогенных факторов в быту или на производстве, и коррелирует с индивидуальными особенностями образа жизни, эндогенными генетическими и эпигеномными особенностями организма, степенью загрязнения окружающей среды или профессиональными вредностями. Понятие канцерогенных рисков включает в себя и дополнительные условия, в частности - распространенность вещества, возможности контакта с ним, его стабильность в окружающей среде или в местах потенциальных контактов с ним.

По мнению экспертов Международного Агентства Изучения Рака (МАИР) доминирующую роль (75-80%) в происхождении этой болезни играют факторы окружающей среды, главным образом химической при-

Лекция 2. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕЗУСЛОВНЫХ КГ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА (группа 1)

В начале международного перечня факторов, для которых канцерогенная опасность по отношению к человеку безусловно доказана, стоят отдельные химические вещества и их соединения.

1. 4-Аминобифенил. Орган-мишень - мочевой пузырь. До 1955 г. использовался в промышленности в качестве антиоксиданта. Встречается в виде примеси в анилине и дифениламин. Содержится в табачном дыме.

2. Бензидин. Орган-мишень - мочевой пузырь. Во многих странах производство прекращено, в СССР - с 1988 г. Но есть сведения, что на его основе изготавливается 250 наименований красителей. Бензидин и его соли применяются в производстве резины, пластмассы, клеев, печатании ценных бумаг, в лабораторных исследованиях скрытой крови, для определения никотина.

3. Бензол. Мишень - кроветворная система (преимущественно миелоидные лейкозы). Является естественным компонентом нефти (1 - 4%). Широко используется в нефтехимических и химико-фармацевтических производствах, при синтезе пластмасс, ионообменных смол, лаков и красок. Основной антропогенный источник - автомобильные выбросы в атмосферу. Одни только страны Европейского Сообщества "поставляют" этим путем свыше 170 тыс. тонн бензола ежегодно. Содержится в табачном дыме, загрязняет пищевые продукты и питьевую воду.

4. Бериллий и его соединения. Мишень - легкие. Металлический бериллий широко используется в ядерных реакторах, в производстве рентгеновских трубок, специальных стекол, электронике, турбо- и ракетостроении, авиакосмической технике. Источники загрязнения окружающей среды: выветривание и вымывание из природных залежей, сжигание угля и нефти, выхлопные газы автотранспорта, промышленные объекты, вырабатывающие или использующие бериллий или его соединения.

5. Бис(хлорметил)эфир и технический хлорметиловый эфир. Мишень - легкие (преимущественно мелкоклеточный рак). В свободном виде первое соединение в природе не встречается, второе - в небольших количествах. Т.к. хлорметиловый эфир содержит от 1 до 7% примеси бис(хлорметил)эфира, канцерогенный эффект этих агентов разделить невозможно. Они производятся в небольших количествах для лабораторных исследований и применяются в синтезе ряда органических соединений и производстве ионообменных смол.

А

Лекция 3.

ОБЩЕБИОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ И МЕХАНИЗМЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Все КГ факторы обладают рядом общих свойств их воздействия на организм, несмотря на существенные различия в происхождении и физико-химических свойствах.

Прежде всего для реализации эффекта КГ характерен длительный латентный период. Установлено, что латентный период в случае развития лимфом составляет 2 - 5 лет; рака мочевого пузыря, вызванного контактом с ароматическими аминами - 18 лет; рака легких и мезотелиомы плевры - 20-40 лет после вдыхания асбестовой пыли; такой же срок - и в случае с раком кожи после воздействия мышьяка.

Отрезок времени после контакта с КГ (проникновением КГ в организм) и возникновением и началом размножения малигнизированных клеток принято называть биологическими или истинным латентным периодом. Клинический латентный период значительно длиннее биологического - он длится до обнаружения опухолевых клеток, в большинстве случаев до выявления непосредственно опухоли. Самая ранняя диагностика возможна при достижении опухолью массы 1 мг, при этом она состоит из 1 млн. клеток, и в крови уже могут циркулировать злокачественные клетки.

Принимая во внимание то, что последствия контакта с КГ выявляются значительно позже самого контакта, необходима проверка возможной канцерогенности агентов еще до того, как они попадают в окружающую среду и с ними соприкоснется человек в своей жизни. Длительность латентного периода может составлять от 10 до 50% продолжительности жизни человека и во многом зависит от генетических, половых, гормональных, иммунных и других индивидуальных особенностей организма. В связи с этим необходимо выбрать критерии оценки индивидуального КГ риска, научиться определять узловые точки приложения возможных модификаторов канцерогенеза для того, чтобы снизить вероятность возникновения опухоли или, по крайней мере, увеличить длительность истинного, биологического латентного периода.

Лекция 4.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ РАКА

Подавляющее большинство химических агентов или факторов иной природы, вызывающих канцерогенные эффекты, широко распространены в окружающей среде. В связи с этим решение проблемы уменьшения канцерогенной опасности видится в выявлении, идентификации и устранении КГ из сферы жизнедеятельности человека. Подобный подход весьма перспективен и уже дал ощутимые результаты в предупреждении опухолей некоторых локализаций. Вместе с тем, учитывая экономические и социальные аспекты проблемы, полностью исключить контакт с рядом КГ невозможно. Более того, быстрый экономический рост, с которым связывают будущее процветание таких промышленных регионов, как Кузбасс, по-видимому будет обязательно сопровождаться усилением КГ нагрузки на население. Понимание этой ситуации вызывает растущий интерес к исследованиям в области направленного торможения канцерогенеза.

Поиск средств, воздействующих на процесс канцерогенеза с целью предупреждения возникновения и развития опухолей, является самостоятельным и перспективным направлением в профилактике рака. Начиная с 60-х годов, и до настоящего времени это направление интенсивно разрабатывалось на различных экспериментальных моделях не только за рубежом, но и в нашей стране. Однако сейчас в России наблюдается явное отставание как с такими исследованиями, так и с внедрением имеющихся научных достижений в клиническую практику по сравнению с мировой тенденцией. Клинические и эпидемиологические исследования по химиопрофилактике опухолей успешно проводятся в США, Японии, Финляндии и других европейских странах. В частности, только Национальным институтом по изучению рака в США к началу 90-х годов проводилось 30 программ клинических испытаний с примерно 15 веществами по оценке возможности предупреждения рака нескольких локализаций: молочной железы, легких, тонкой кишки, пищевода, ротовой полости, шейки матки, кожи, мочевого пузыря. Существует и ряд международных программ по этой проблеме. Для выравнивания положения в отечественной онкологии неотложная задача сейчас состоит в перестановке акцентов противораковых мероприятий с упором на профилактику, как единственно перспективное направление. Необходима легализация химиопрофилактических средств (ХПС), т. е. они должны занять свое отдельное место в Фармакопее РФ. Необходимо сосредоточить больше усилий на исследовании молекуляр-

Лекция 5. ОПУХОЛЕВЫЕ МАРКЕРЫ

В предыдущих лекциях мы останавливались на методах исследования канцерогенеза в фазе индукции-промоции. Определение параметров индивидуальной чувствительности к канцерогенам окружающей среды и генетической предрасположенности к раку относится к новой области онкологии, которая получила название молекулярной онкоэпидемиологии. Несмотря на важность этих методов в плане определения показаний и противопоказаний для химио-, иммуно- и генопрофилактики рака, а также для лабораторной оценки эффективности этих и других превентивных мероприятий, методы молекулярной эпидемиологии еще не нашли широкого применения в клинике. Во-первых, потому, что сами технологии профилактики канцерогенеза еще недостаточно апробированы и их место в противораковых мероприятиях не определено. Во-вторых, практикующие врачи-онкологи имеют дело с опухолевыми заболеваниями в фазе прогрессии. У них просто нет нужды в определении чувствительности к КГ и генетической предрасположенности к раку, главное- как можно раньше обнаружить уже возникшую и растущую опухоль и поскорее уничтожить ее. В онкологической клинике обязательны специалисты по хирургии, химио- и лучевой терапии, морфологии, но вы не встретите здесь специалистов по молекулярной биологии, иммунологии, биохимии. И тем не менее мостик в будущее онкологии постепенно формируется. Все более уверенно используются исследования опухолевых маркеров, их ассортимент постоянно расширяется, уточняется их диагностическая и прогностическая значимость, на смену одним приходят другие, более информативные и привлекательные для практикующего врача. В этом разделе онкологии уже достаточно точно определены свои принципы и законы развития. На основании клинического опыта стали понятны реальные возможности анализа опухолевых маркеров и обозначены вероятные перспективы развития. По-видимому, именно через оптимизацию исследования опухолевых маркеров мы перейдем от задач по диагностике и лечению рака к решению задач по прогнозированию и профилактике.

Опухолевые маркеры представляют собой глико- и липопротеины, присутствие и изменение концентрации которых в периферической крови или других биологических жидкостях организма коррелирует с наличием и ростом опухоли. Часто в обозначении опухолевых маркеров наличествует термин “антиген”. Это явление историческое и отчасти методологическое. Отправной точкой поиска веществ, специфичных, харак-

Лекция 6. БИОТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Успехи химиотерапии, которые наблюдались в течение 50-60-х г. прошлого века, окрылили ученых и создали впечатление, что решение проблемы рака с помощью цитостатических препаратов уже близко. Именно поэтому в 1971 г. президентом США Ричардом Никсоном была объявлена “война против рака”. Как предполагалось Национальным институтом рака, в результате этой “войны” смертность населения от онкологических заболеваний к 2000 году сократится на 50%. Время показало, как сильно ошибались американские ученые в своих смелых прогнозах:

- несмотря на определенные успехи в лечении отдельных форм рака, смертность в целом от онкологических заболеваний не только не уменьшилась, но значительно возрасла;
- химиотерапия при солидных опухолях по-прежнему носит преимущественно паллиативный характер, имея целью не излечение, а продление жизни больных и обеспечение удовлетворительного ее качества;
- достижение лучших результатов при использовании известных препаратов в настоящее время маловероятно в связи с особенностями механизма их действия и кинетики опухоли.
- Дальнейший прогресс химиотерапии зависит от:
- синтеза или выделения новых высокоактивных веществ с противоопухолевой активностью;
- дальнейших попыток эскалации дозы препаратов с последующей трансплантацией костного мозга или периферических стволовых клеток;
- поиска путей эффективного преодоления врожденной и приобретенной резистентности к цитостатикам;
- поиска новых высокоэффективных протекторов осложнений химиотерапии;
- поиска новых режимов введения или комбинации хорошо известных препаратов.

Вместе с тем, последние 25 лет ознаменовались революционными достижениями в молекулярной биологии, которые постепенно сформировали базис для нового направления в лечении онкологических заболеваний, которое получило название биотерапии.

Биотерапия, по определению С. Розенберга (1995), подразумевает лечение больных раком путем активизации естественных защитных механизмов или введения естественных полимерных молекул. В отличие от химиотерапии, основанной на использовании клеточных ядов, биотерапия более патогенетична. Она включает очень разные по характеру методы, которые пока классифицируются следующим образом:

Отпечатано редакционно-издательским отделом
Кемеровской государственной медицинской академии

650029, Кемерово,
ул. Ворошилова, 22а.
Тел./факс. +7(3842)734856;
epd@ksma.kuzstu.ac.ru



Подписано в печать 14.03.2002.
Формат 30×21¹/₂. Бумага офсетная.
Гарнитура таймс. Ризография.
Усл. печ. л. 4,9. Тираж 100 экз.

Технические редакторы: С. В. Черно, О. В. Богданова
Лицензия ЛР №21244 от 22.09.97