

ЗНАЧЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ «ЖИДКОЙ БИОПСИИ» В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**доц. Нурова З.А, Бердиев К.М, Абдурахмонов К.Д, Баходиров С.Б,
Уразова З.У.**

Термезский филиал Ташкентской Медицинской Академии

АННОТАЦИЯ

Ежегодно от онкологических заболеваний умирает 8,8 миллионов человек, преимущественно в странах с низким и средним уровнем дохода. Одна из проблем заключается в том, что многие случаи заболевания раком диагностируются слишком поздно. Даже в странах с оптимальными системами и службами здравоохранения многие случаи рака выявляются на поздних стадиях, когда труднее добиться успеха в лечении. Диагностика рака на поздних стадиях и невозможность обеспечить рациональное лечение обрекает множество людей на ненужные страдания и раннюю смерть.

Ключевые слова: «Жидкая биопсия», Рак, медико-биологическая наука; человек,

ABSTRACT

Cancer kills 8.8 million people every year, mostly in low- and middle-income countries. One problem is that many cancers are diagnosed too late. Even in countries with optimal health systems and services, many cancers are detected at advanced stages, when treatment success is more difficult. The diagnosis of advanced cancer and the inability to provide rational treatment dooms many people to unnecessary suffering and early death.

Keywords: "Liquid biopsy", Cancer, biomedical science; human.

ВВЕДЕНИЕ

Предпринимая шаги по планированию здравоохранения, можно улучшить раннюю диагностику онкозаболеваний и обеспечить своевременное оперативное лечение, особенно в отношении рака молочной железы, шейки матки и прямой кишки. Раннее выявление рака значительно сокращает и финансовые последствия, связанные с этим заболеванием: дело не только в том, что на ранних стадиях рака стоимость лечения значительно ниже, но и в том, что, получив своевременный доступ к эффективному лечению, люди могут продолжать работать и содержать свои семьи. По оценкам, в 2010 году общий годовой экономический ущерб от рака, включающий в себя расходы на здравоохранения и утрату работоспособности, составил порядка 1,16 триллиона

долл. США. В настоящее время рак является причиной почти каждой шестой смерти в мире. Ежегодно раком заболевает более 14 миллионов человек, и ожидается, что к 2030 г. эта цифра возрастет более чем до 21 миллиона [11-15].

Цель исследования: возможность изучения онкологических заболеваний на любом уровне: экспрессия белков, нарушения в структуре ДНК, РНК, эпигенетические изменения, активность сигнальных путей, микроокружение, взаимодействие с иммунной системой и т.д. Применение анализа крови для диагностики рака. Оказалось, что «Жидкая биопсия» помогает успешно корректировать и планировать лечение пациентов с уже диагностированным раком.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Одними из оптимальных методов диагностики рака являются маммография, гастроскопия, колоноскопия, ПАП-тест, низкодозная компьютерная томография и «Жидкая биопсия».

Маммография - это рентгенологическое исследование молочных желез, которое позволяет на ранних стадиях обнаруживать новообразования в груди. Рекомендуется делать всем женщинам с 39 до 75 лет. Пока у женщины плотная ткань молочной железы как правило, до 35 - 39 лет, делать маммографию бессмысленно, она попросту ничего «не увидит».



*Нормальная
маммография*



*Киста молочной
железы (не рак)*



*Рак молочной
железы*



Кальциноз

Гастроскопия - это хорошо знакомое всем обследование выступает как ранняя диагностика рака желудка и кишечника. Колоноскопия - это исследование для выявления рака толстой кишки (колоректального рака).

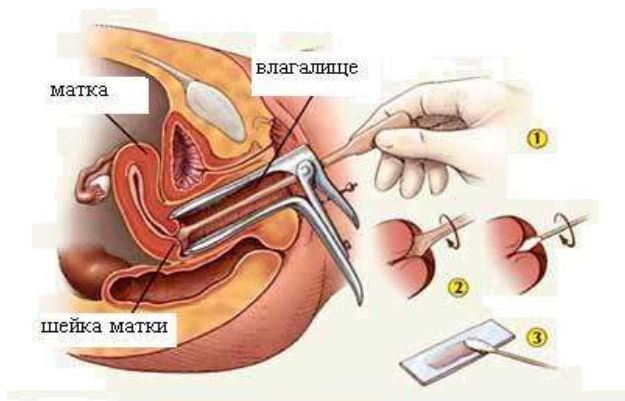


Гастроскопическая картина рака желудка

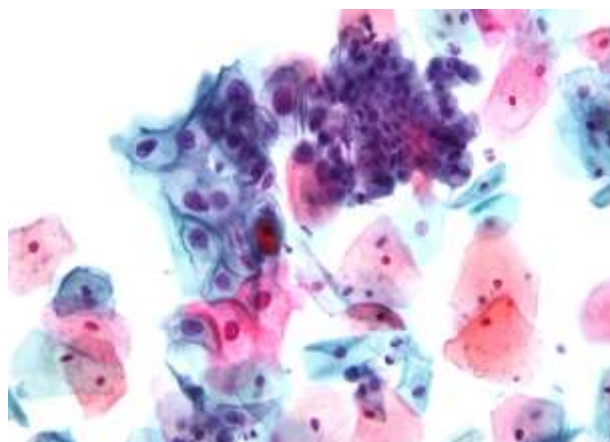


Колоноскопия кишечника при раке толстой кишки

ПАП-тест - это исследование мазка с поверхности шейки матки врачи-онкологи называют одной из важнейших побед: в странах, где массово используется ПАП-тест, смертность женщин от рака шейки матки снизилась на 80 - 90%. Благодаря такому обследованию в большинстве случаев удастся обнаружить болезнь на стадии «предрака» и справиться с помощью щадящего лечения [1-7].



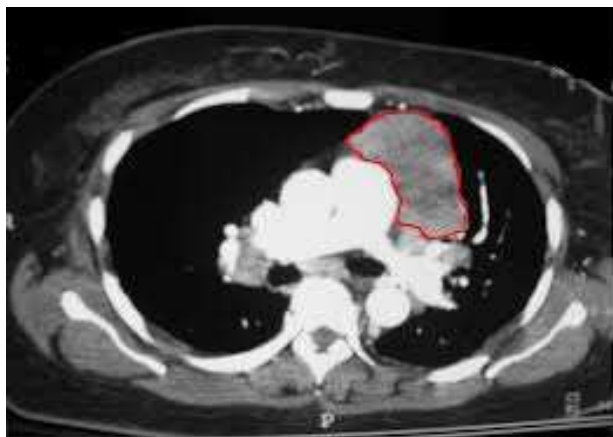
ПАП-тест рака шейки матки



Низкий уровень поражения онкологическими клетками

У мужчин на первом месте среди причин смерти от рака - онкологические заболевания легких, и самый достоверный сегодня метод обнаружить болезнь

как можно раньше, когда есть шансы спасти пациента - низкодозная компьютерная томография (КТ). Однако нужно найти метод позволяющий диагностировать любой вид рака на начальных этапах. [5-7]

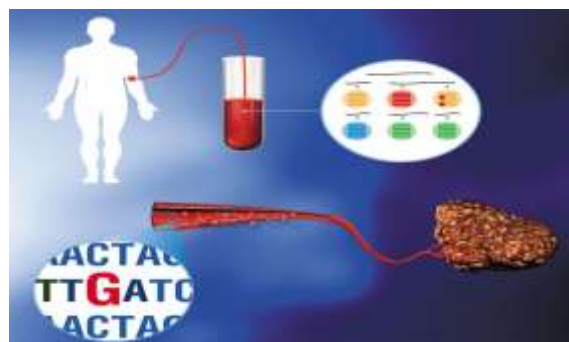
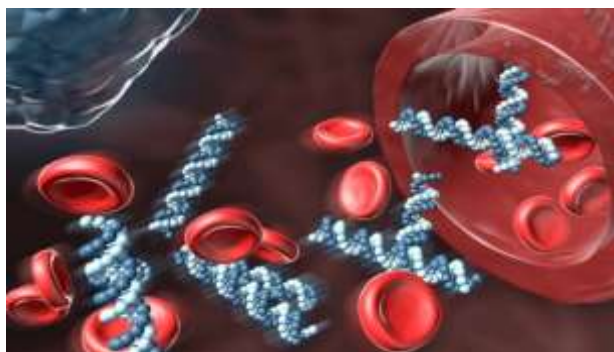


МСКТ картина рака легкого.

Диагностика рака требует анализа пробы измененной ткани - биопсии. Биопсия — это диагностическая процедура, при которой из «подозрительного» места, например, опухоли, полипа, длительно незаживающей язвочки, берутся крохотные частицы ткани (биоптат). В зависимости от того, откуда берется биоптат, пользуются разными инструментами. Это может быть толстая игла, эндоскоп (когда исследуют пищевод или желудок), световод (при бронхоскопии), обычный скальпель (во время хирургической операции) [16].

Тем временем, ученые работают над перспективным малоинвазивным методом ранней диагностики рака "Жидкой биопсией" - анализом опухолевой ДНК в крови. За последние годы технологии секвенирования генома продвинулись далеко вперед, равно как и методы обработки данных, что и привело к появлению так называемой «Жидкой биопсии». Дело в том, что все клетки в процессе жизнедеятельности выпускают в окружающее межклеточное пространство фрагменты ДНК, и опухолевые клетки - не исключение. Но есть одна проблема - почти вся «внеклеточная» ДНК, циркулирующая в кровотоке, «выпала» из обычных здоровых клеток. На долю «раковой» ДНК приходится лишь 0,01%. Это значит, что диагностические тесты, основанные на «Жидкой биопсии» должны быть очень точны, когда речь идёт об обнаружении конкретных мутаций, указывающих на наличие рака. «Жидкая биопсия», анализ циркулирующей в крови

опухолевой ДНК, уже применяется в онкологии. Но пока - только для подбора оптимальных вариантов лечения или выявления рецидивов [8,9,10].



Жидкая биопсия основана на детекции очень малых количеств ДНК, высвобождаемых клетками опухоли в кровотоке.

Отличить ДНК клеток опухоли от внекле-точной ДНК неопластического происхождения можно по наличию в ней специфических мутаций.

Согласно данным, 73% мутаций, обнаруженных в опухолях онкобольных, были обнаружены во фрагментах ДНК, свободно перемещавшихся в кровотоке. В ходе исследования у 20 000 пациентов по два раза были взяты пробы на опухоль. В итоге у 300 пациентов была обнаружена «раковая» ДНК. Все они прошли процедуру МРТ, после чего у 34 человек онкологический диагноз был подтвержден. В 70% случаев болезнь находилась на ранней стадии, при которой еще не отмечалось выраженных симптомов [10].

Кроме того, специалисты Grail доказали, что у 89% пациентов с диагностированным раком в крови содержится ДНК опухоли. В эксперименте участвовало 124 человека с раком легких, груди и простаты. У пациентов с раком груди ДНК опухоли в крови обнаруживалось в 97% случаев. Компания Grail представила результаты клинических тестов метода жидкой биопсии на ежегодном собрании Американской ассоциации научных исследований в области онкологических заболеваний в Чикаго. Специалисты Grail проверили, насколько точно их методика диагностирует различные виды рака на разных стадиях с помощью анализа крови. В исследовании приняло участие 878 человек с уже установленным диагнозом, а также 580 людей, у которых рак не был диагностирован. Для каждого случая Grail проводил три этапа исследований. Первый выявлял наличие мутаций в 500 генах, связанных с развитием рака. Второй анализ искал патологии в количестве копий генов, а третий исследовал паттерны метилирования ДНК. Ученые добились почти 90% точности определения наличия в

образце крови следов злокачественной опухоли при помощи метода секвенирования экзома (то есть всех кодирующих белки генов в геноме), который можно эффективно применять в терапии почти половины больных с раком [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наиболее эффективным оказался анализ паттернов метилирования. Специалисты применили его для выявления пяти наиболее опасных видов рака, которые поражают поджелудочную железу, легкие, яичники, печень и пищевод, но при этом плохо диагностируются на раннем этапе. Эксперимент показал, что жидкая биопсия определяет наличие рака с точностью 65% у пациентов на ранней стадии, при которой рак еще не дал метастазы в другие органы [10].

У пациентов с метастатическим раком точность составила уже 95%. Как поясняет Science, это связано с размером опухоли. Чем больше образование, тем больше ДНК оно выделяет в кровоток и тем проще диагностировать заболевание по анализу крови. Ложноположительные результаты были зафиксированы всего у пяти человек среди 580 (0,86%) здоровых пациентов, что подтверждает точность анализа. Более того, позднее у двоих из них были выявлены рак яичников и эндометрия [10].

ВЫВОДЫ

«Жидкая биопсия» представляет собой перспективный малоинвазивный метод исследования онкологических заболеваний, основанный на поиске опухолевой ДНК в пробе крови. Используя полимеразную цепную реакцию, амплифицируют в пробе крови те фрагменты хромосомной ДНК, в которых содержатся гены, причастные к образованию онкологических опухолей. Однако, технология пока не работает на ранних стадиях рака, т.к. онкологических клеток в крови меньше 0,01% и их ДНК практически не отличается от ДНК здоровых клеток, в результате на ранних стадиях «Жидкая Биопсия не может диагностировать рак с точностью больше чем 65%-70%. На первых этапах болезни опухоли еще слишком маленькие и не выделяют достаточно ДНК, что затрудняет диагностику. В связи с чем, дальнейшее изучение и оптимизация данного метода заболеваний в ближайшей перспективе может увеличить точность ранней диагностики обследования онкологических, а также позволит вовремя отследить неэффективность препаратов и поменять курс терапии.

Для осуществления ранней диагностики онкологических заболеваний необходимо придерживаться следующих критериев:

- повышение информированности общественности о различных симптомах рака и содействие тому, чтобы при появлении таких симптомов люди обращались за помощью;
- инвестиции в укрепление и оснащение оборудованием медико-санитарных служб и обучение работников здравоохранения осуществлению точной и своевременной диагностики;
- предоставление людям, живущим с раком, доступа к безопасному и эффективному лечению, включая обезболивание, без чрезмерной финансовой нагрузки и нагрузки на персонал.

REFERENCES

1. Правда о российской онкологии: проблемы и возможные решения / С.А. Тюляндин, Н.В. Жуков, 2018.
2. Хирургия и онкология головы и шеи / Джатин Ша /Под редакцией И.В. Решетова, 2016.
3. The Merck Manual. Руководство по медицине. Диагностика и лечение. / Роберт С. Портер, пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, 2015.
4. Онкология. Клинические рекомендации. 2-е издание / В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой, 2009. /- Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»
5. Онкология. Национальное руководство / М.И. Давыдова, В.И. Чиссова, 2013./ -Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»
6. Противоопухолевая химиотерапия. Руководство / Роланда Т. Скила, пер. с англ., 2011./-Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»
7. Справочник по онкологии / Д. Кэссиди, Д. Биссета, Р.А.Дж. Спенса, М. Пэйн. Пер. с англ. под ред. В.А. Горбуновой, 2010./ Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»
8. Молекулярная генетика. / Стент Г., Калиндар Р. /- М.: Мир, 1982
9. Переключение генов: регуляция генной активности и фаг / Марк Пташне. / - М.: Мир, 1988.
10. Blood test shows promise for spotting early cancers. // Science, 2018, DOI: [10.1126/science.aat9122](https://doi.org/10.1126/science.aat9122)
11. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
12. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and

metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016 Oct;388(10053):1659-1724.

13. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. Lancet Glob Health. 2016 Sep;4(9):e609-16. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7.

14. Stewart BW, Wild CP, editors. World cancer report 2014. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014 (<http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>, по состоянию на 10 октября 2016 г.).

15. Global Initiative for Cancer Registry Development. International Agency for Research on Cancer / Lyon: France

16. *Журнал «Семейный доктор» (N6) Июнь 2000 г.*