

Рак (краткий обзор)

Мимун Н.^{1, 2*}, Баху М.В.^{1*}, Букхекем С.³, Маруф Н.У.¹, Келеф Д.¹, Каиди Р.²

¹Национальная высшая школа ветеринарии (г. Алжир, Баб-Эззуар, Алжир)

²ЛБРЖ, Институт ветеринарии, Университет Блidy 1 (Алжир)

³Национальный институт ветеринарии (г. Эль-Хруб, Алжир)

* Эти авторы приняли равное участие в подготовке статьи.

Cancer at a glance

Mimoune N.^{1, 2*}, Bahouh M.W.^{1*}, Boukhechem S.³, Marouf N.O.¹, Khelef D.¹, Kaidi R.²

¹National High School of Veterinary Medicine (Algiers, Bab-Ezzouar, Algeria)

²LBRA, Institute of Veterinary Sciences, University of Blida 1 (Algeria)

³National Veterinary Institute (El-Khroub, Algeria)

* These authors have contributed equally to this work.

АННОТАЦИЯ

Термином «рак» обозначают злокачественные опухоли различного типа. Каждый из этих типов классифицируется в зависимости от ткани, из которой развивается опухоль. Рак возникает вследствие неконтролируемого деления клеток, которые занимают место здоровых клеток. Летальность при раке, в основном, является результатом повреждений, вызванных метастазами. Вот почему крайне важно диагностировать заболевание на ранней стадии, прежде чем появятся метастазы. После постановки диагноза начинается лечение рака: оно предполагает использование различных методов, применение которых координируется на протяжении всего курса лечения. Ответ опухоли на терапию может быть различным. Одни виды рака лучше лечатся с помощью хирургических методов, другие восприимчивы к химиотерапии. Нередко для достижения наилучшего результата необходимо одновременное использование нескольких методов терапии. Исследования в области онкологии до настоящего времени в большинстве своем были посвящены раковой клетке как таковой. Актуальной задачей на современном этапе представляется понимание того, как эта клетка взаимодействует со своим ближайшим окружением. Какие процессы она приводит в действие, чтобы ускользнуть от иммунной системы, либо, напротив, успешно диссеминировать? Понимание этих механизмов может привести к созданию новых эффективных методов лечения.

Ключевые слова: рак, ДНК, генетика, онкогенез.

ABSTRACT

Cancer is a generic term that groups different types of malignant tumors. Each of them has a specific name according to the tissue that gave birth to it. It appears when cells multiply in an uncontrolled manner and take the place of healthy cells. Deaths from cancer are mainly due to damage caused by metastases. This is why it is important to diagnose the disease early, before it spreads in the body. After the diagnosis announcement, cancer management is put in place: it involves several treatments that are articulated throughout the course of care. Cancers have the particularity of reacting differently to treatments. Some types of cancer are best treated with surgery. Others respond better to drugs called chemotherapy. It often happens that several treatments are administered together to ensure the best possible results. Studies have so far focused largely on the tumor cell itself. The new challenge for researchers is now to understand how these cells interact with their immediate environment. What processes do they put in place to escape the immune system or to successfully spread? Understanding these mechanisms could lead to the development of new types of treatment.

Keywords: cancer, DNA, genetic, oncogenesis.

Поступила 18.02.2021

Принята 15.03.2021

Автор, ответственный за переписку

Мимун Нура: Лаборатория биотехнологий репродукции животных (ЛБРЖ), Институт ветеринарии, Университет Блidy 1, PB 270, г. Блidy, Алжир.

E-mail: nora.mimoune@gmail.com

Received 18.02.2021

Accepted 15.03.2021

Corresponding author

Mimoune Nora: Laboratory of Biotechnologies related to Animal Reproduction (LBRA), Institute of Veterinary Sciences, University of Blida 1, PB 270, Blida, Algeria.

E-mail: nora.mimoune@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Рак представляет собой неконтролируемую пролиферацию так называемых злокачественных клеток, обусловленную рядом их патологических характеристик. Пролiferация может быть локальной (опухоль) либо распространяться на различные органы и ткани посредством лимфо- или кровотока (метастазы). Рак — это патология ДНК. В некоторых генах представлены аномалии, уже имевшиеся в исходной яйцеклетке: характерные для редких видов наследственной формы рака и те, что возникают в отдельных клетках в течение жизни и свойственны многим видам приобретенного рака. Это значит, что гены, имевшие вначале нормальную структуру, подверглись изменениям. Рак вызывается генетическими аномалиями в клетке. Как минимум необходимы 2 или более, обычно 4, аномалии, чтобы клетка стала злокачественной [1]. В этом случае клетка утрачивает специфическую форму, перестает отвечать на внешние сигналы, в частности, на сигналы, подавляющие рост [2]. Она, так же как и ее потомство, бесконтрольно размножается. Единственная малигнизированная клетка может стать причиной рака [3]. Данное общее определение рака носит описательный характер, и его сложно применять в повседневной практике, требуется рабочее определение. Введение новых маркеров повысило точность онкодиагностики, но это может привести к серьезным изменениям показателей распространенности и погрешностям применительно к части раковых поражений. Текущие классификации опухолей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) включают новые разработки, основанные на данных патоморфологии и генетики, при этом ведущими диагностическими критериями по-прежнему остаются морфологические, в данной ситуации результаты молекулярных исследований могут стать важным дополнением к гистологическому исследованию, но не заменят его [4].

Рак является важнейшей проблемой здравоохранения вследствие большой распространенности, тяжести вызываемого поражения и сложностей, связанных с лечением пациентов онкологического профиля [5]. Согласно исследованиям GLOBOCAN 2012 (Мировой атлас рака), в 2012 г. зарегистрировано приблизительно 14.1 млн новых случаев рака и 8.2 млн умерших от причин, связанных с раком; для сравнения в 2008 г. эти цифры составили 12.7 и 7.6 млн соответственно. Оценка распространенности показала, что в 2012 г. в мире у 32.6 млн чел. старше 15 лет был рак, диагностированный в предшествующие 5 лет [6].

INTRODUCTION

Cancer is the uncontrolled proliferation of so-called malignant cells, due to certain abnormal characteristics. The proliferation can remain localized (tumor) or spread to other sites, either lymphatically or through the blood (metastasis). Cancer is a DNA disease. Certain genes present abnormalities already existing in the initial egg for rare hereditary cancers and appearing in certain cells during life for the many acquired cancers. This means that genes of normal structure at the start have changed. Cancer is caused by genetic abnormalities in a cell. At least two changes and often more, usually four, are necessary for the cell to become malignant [1]. The cell loses its specific shape, no longer reacts to external signals, in particular to signals growth inhibiting [2]. It multiplies excessively, as well as its descendants. A single malignant cell can be the basis of cancer [3]. This general definition of cancer is descriptive and difficult to apply routinely, working definitions being required. The introduction of new markers has improved diagnostic precision, but can potentially result in big changes in prevalence and uncertainties for particular lesions. The current World Health Organization classifications of tumors incorporate new developments based on pathology and genetics, the leading criteria still being morphological; in this context, molecular findings complement the histological evaluation without replacing it [4].

Cancer is a real public health problem, due to its frequency, its severity and the difficulties associated with its management [5]. According to GLOBOCAN 2012 (Global Cancer Atlas), an estimated 14.1 million new cancer cases and 8.2 million cancer-related deaths occurred in 2012, compared to 12.7 million and 7.6 million in 2008, respectively. Prevalence estimates for 2012 show that there were 32.6 million living people (over the age of 15) diagnosed with cancer in the previous five years [6].

After the diagnosis is announced, cancer management is put in place: it involves several treatments that are articulated throughout the course of care. The decision on the choice of treatment is taken by mutual agreement between the doctor and the patient [7]. There are three primary approaches to treating cancer: surgery, radiation, and pharmacological therapy (including chemotherapy, targeted therapy, hormone therapy and immunotherapy). Surgery and radiotherapy remain two essential strategies in the treatment of cancer [5]. The main objective of the current researches is to reduce the side effects of these treatments. Regarding surgery,

После того, как диагноз рака поставлен, разрабатываются меры по его лечению: оно подразумевает мультидисциплинарный подход — применение различных методов, которые будут координироваться в процессе лечения. Принятие решения относительно лечения происходит с учетом мнения пациента. [7]. Существует три основных подхода к лечению рака: хирургический, лучевая терапия и фармакотерапия (химио-, таргетная, иммуно- и гормонотерапия). Хирургия и лучевая терапия остаются двумя базовыми стратегиями в лечении рака [5]. Основная задача современных исследований — снизить побочные эффекты лечения рака. Благодаря достижениям роботизированной хирургии появилась возможность проводить малоинвазивные вмешательства. Что касается лучевой терапии, то задачей является разработка методик, которые позволят максимально точно облучать опухоль, без повреждения окружающих здоровых тканей. Таким образом, современные исследования фокусируются на изучении собственно клетки опухоли. Сейчас перед исследователями стоит новая задача: им предстоит понять, как раковые клетки взаимодействуют со своим ближайшим окружением и какие процессы они используют, чтобы избежать встречи с иммунной системой или метастазировать? Понимание этих механизмов может привести к появлению новых видов лечения. В нашем обзоре представлены современные данные, касающиеся онкогенеза и механизмов, приводящих к метастазированию. Он охватывает общие аспекты онкопатологии, включая новые данные о лечении рака.

ЧТО ТАКОЕ РАК?

Рак — это термин из области генетики, используемый для описания большой группы заболеваний, поражающих любую часть тела и характеризующихся патологической пролиферацией вышедших из-под контроля клеток [8] и тем отличающихся от здоровых, рост и деление которых контролируется организмом. Если здоровые клетки, со временем стареющие или оказывающиеся поврежденными, умирают, то аномальные вырастают до необычных размеров и безостановочно делятся, формируя, как правило, достаточно большую совокупность клеток, называемую опухолью. Вышедшие из-под контроля клетки способны прорасти в прилегающие ткани или распространяться в любые другие органы — этот процесс называется метастазированием, фактически он является основной причиной смерти онкобольных [9, 10]. С точки зрения биологии

advances in robotics allow the development of less invasive approaches. With regard to radiotherapy, the objective is to develop more precise irradiation techniques, allowing as much as possible to spare the healthy tissues surrounding the tumor to be destroyed. Research has so far focused largely on the tumor cell itself. The new challenge for researchers is now to understand how these cells interact with their immediate environment. What processes do they put in place to escape the immune system or to successfully spread? Understanding these mechanisms could lead to the development of new types of treatment. This review highlights the new facts in cancer development and mechanisms implicated in oncogenesis and metastasis. It covers the general aspects of cancer including the new data in cancer therapy.

WHAT IS CANCER

Cancer is a genetic term used to describe a large group of diseases that can affect any part of the body and are characterized by the abnormal proliferation of miss-regulated body cells [8], which in contrast to normal cells that grow and divide to form new ones as the body needs them; and when they grow old or become damaged, they die, these abnormal cells grow beyond their usual boundaries and divide without stopping, forming in most cases lumps of cells called tumors, the miss-regulated cells can invade adjoining parts of the body and even spread to other organs in a process called metastasis, which is in fact the major cause of deaths from cancer [9, 10]. From a biological point of view, cancer could be described as a loss of multicellularity, where cells lose their specialization, value their existence over the organism's and ignore body signals that normally tell cells to stop dividing and/or ones that start a process known as apoptosis (programmed cell death) [8, 9] (Fig. 1).

With the possible unique exception of the naked mole rat (*Heterocephalus glaber*), almost all metazoans especially long living animals face the challenge of cancer, with some animals being more prone to it than others [8], beyond animals there is an argument that other multicellular organisms, i.e. plants, suffer from cancer as well [11], however, other authors beg to differ, they state that plants do not develop cancer [12]. This quasi-ubiquity across almost all metazoan species enforces the idea that cancer mechanisms are deeply embedded in our evolutionary history, a conjecture that is in line with Genetics and Paleontology [8] as dinosaur tumors have been documented several times [13].

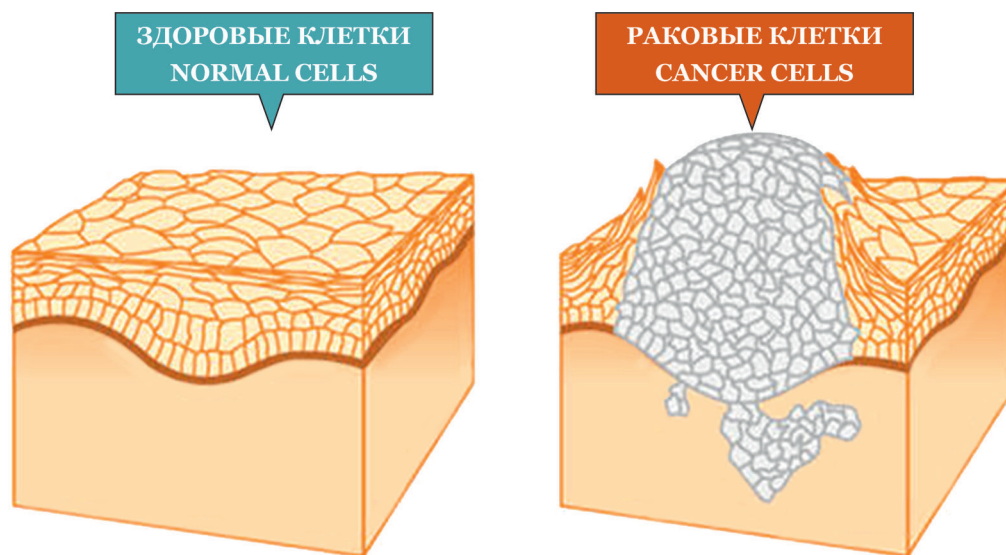


Рис. 1. Здоровые и пораженные раком ткани [9]
Fig. 1. Normal tissues and cancerous ones [9]

рак можно рассматривать как утрату многоклеточности, когда клетки теряют свою специализацию, функцию и игнорируют сигналы о необходимости прекратить деление и/или включиться в процесс апоптоза (программированной гибели клеток) [8, 9] (рис. 1).

Практически все многоклеточные организмы, особенно животные с большой продолжительностью жизни, подвержены раку, одни в большей, другие — в меньшей степени, и, возможно, единственным и уникальным исключением является голый землекоп (*Heterocephalus glaber*) [8]. Ряд ученых полагает, что, помимо животных, раком поражаются и другие многоклеточные организмы — например, растения [11], их оппоненты придерживаются другого мнения, считая, что у растений не может быть рака [12]. Эта якобы универсальность рака практически для всех многоклеточных видов подтверждает гипотезу о том, что в основе канцерогенеза лежит древнейший эволюционный механизм — предположение, которое согласуется с данными исследований в области генетики и палеонтологии, поскольку неоднократно были описаны опухоли у динозавров [8, 13].

ВИДЫ РАКА

Раковая опухоль может возникнуть в любой области организма, состоящего из триллионов клеток. В настоящее время выделяют более 200 разновидностей рака, большинство из которых подпадают под одну из трех основных категорий: 1) карциномы, 2) саркомы и 3) лейкозы и лимфомы. Карцинома — злокачественная опухоль, раз-

CANCER TYPES

Cancer can arise from almost anywhere in the body, which is comprised of trillions of cells. There are more than 200 types of cancer and most fall under one of three main categories: 1) carcinomas, 2) sarcomas, and 3) leukemias and lymphomas. Carcinomas are malignancies of epithelial cells; the most prevalent category as they account for more than 90% of human cancer. Sarcomas are malignancies of connective tissues like muscles, bones, cartilage and fibrous tissue, the rarest in human cancer, accounting for no more than 2%. Leukemias and lymphomas account for 8% of human cancer and arise from the blood-forming cells and from cells of the immune system, respectively [9, 14].

Cancer in animal cells

How cancer arises and cancer drivers. The question of “What causes cancer” has intrigued humanity for many generations and was among the hottest topics of science for centuries [15]. And today, we know that the fundamental abnormality resulting in the development of cancer is the continual unregulated proliferation of cancer cells [14]. These cells arise from normal cells after they undergo a transformation process known as carcinogenesis (oncogenesis or tumorigenesis) [16], this histopathological process is accompanied by the accumulation of genetic alterations to genes that normally control cell function, mainly ones that control how a cell grows and divides [9, 17]. These genetic changes that contribute to cancer are called “Cancer driver mutations” and tend to

вивающаяся из эпителиальных клеток. Это самый распространенный вид рака, на долю которого приходится более 90 % всей онкопатологии человека. Саркома — злокачественная опухоль, которая развивается из соединительной ткани (мышечной, костной, хрящевой и фиброзной). Это самый редкий вид рака — на его долю приходится не более 2 % случаев. Лейкоз и лимфома происходят из клеток кроветворной и иммунной систем соответственно, на их долю приходится 8 % случаев рака в человеческой популяции [9, 14].

Рак и клетки организма

Возникновение и развитие раковой опухоли.

Вопрос о том, что вызывает рак, интересовал человечество на протяжении многих поколений и был в науке одним из самых злободневных [15]. На сегодняшний день известно, что основа аномалии, приводящей к развитию опухоли — непрекращающаяся бесконтрольная пролиферация раковых клеток [14]. Эти клетки возникают из здоровых, после того как они подверглись трансформации в ходе процесса, называемого канцерогенезом (онкогенезом) [16]. Онкогенез сопровождается накоплением повреждений в генах, контролирующих клеточные функции, главным образом, рост и деление клеток [9, 17]. Генетические изменения, способствующие образованию опухоли (их называют драйверными канцерогенными мутациями), влияют на протоонкогены, гены-супрессоры опухолевого роста и гены, участвующие в репарации ДНК [9]. Поврежденные гены, которые способствуют возникновению опухоли, называют генами-драйверами рака [18].

Все патологические изменения обычно являются соматическими событиями, хотя некоторые герминальные мутации могут провоцировать возникновение передающегося по наследству или семейного ракового синдрома. Здесь следует отметить, что главным пунктом в представлении молекулярной онкологии о раке является то, что он не возникает внезапно, в один момент, а единичная генетическая мутация редко приводит к образованию злокачественной опухоли, это, скорее, многоступенчатый процесс, состоящий из последовательных повреждений в нескольких, зачастую многочисленных раковых генах [19], в числе которых:

— Протоонкогены. Они кодируют протеины, контролирующие клеточную пролиферацию, апоптоз или оба процесса. Когда эти гены определенным образом повреждаются или активируются, они трансформируются в онкогены, кото-

аffect the following genes: proto-oncogenes, tumor suppressor genes and DNA repair genes [9], the affected genes are known as “Cancer driver genes” [18].

The alterations are usually somatic events, although some germ-line mutations can predispose a person to heritable or familial cancer and we must note that a central feature of today’s molecular view of cancer is that cancer does not develop all at once, a single genetic change is rarely sufficient for the development of a malignant tumors, rather it is a multistep process of sequential alterations in several, often many of the cancer genes [19] among which are:

— Proto-oncogenes. They encode proteins that control cell proliferation, apoptosis, or both. When these genes are altered in certain ways or activated, they may become cancer-causing genes or oncogenes, allowing cells to grow and survive when they should not [9, 20].

— Tumor suppressor genes. These genes belong to the negative regulators of the cell cycle, they regulate cell growth and division, cells with certain alterations in tumor suppressor genes may divide in an uncontrolled manner [9, 21]. Among these tumor suppressor genes is the *p53* gene, alterations or inactivation of *p53* through mutations or interactions with oncogenes are the most common genetic changes in human cancer [21].

— Oncogenes and tumor suppressor genes. They may come in the form of microRNAs (miRNAs) which are a family of small non-coding RNAs that regulate a wide array of biological processes including carcinogenesis. In cancerous cells these dysregulated miRNAs have been shown to affect the hallmarks of cancer, including sustaining proliferative signaling, evading growth suppressors, resisting cell death, activating invasion and metastasis, and even inducing angiogenesis (the process of forming new blood vessels) [22].

— DNA repair genes encode proteins involved in fixing damaged DNA. Cells with mutations in these genes tend to develop additional mutations in other genes facilitating the Carcinogenesis process [9] (Fig. 2).

The driver mutations are the result of either intrinsic factors namely the evolutionary nature of metazoan cells and aging, or due to the interaction between a person’s genetic factors and external agents [18] which are classified into 3 categories:

— Physical carcinogens, such as ultraviolet and ionizing radiation.

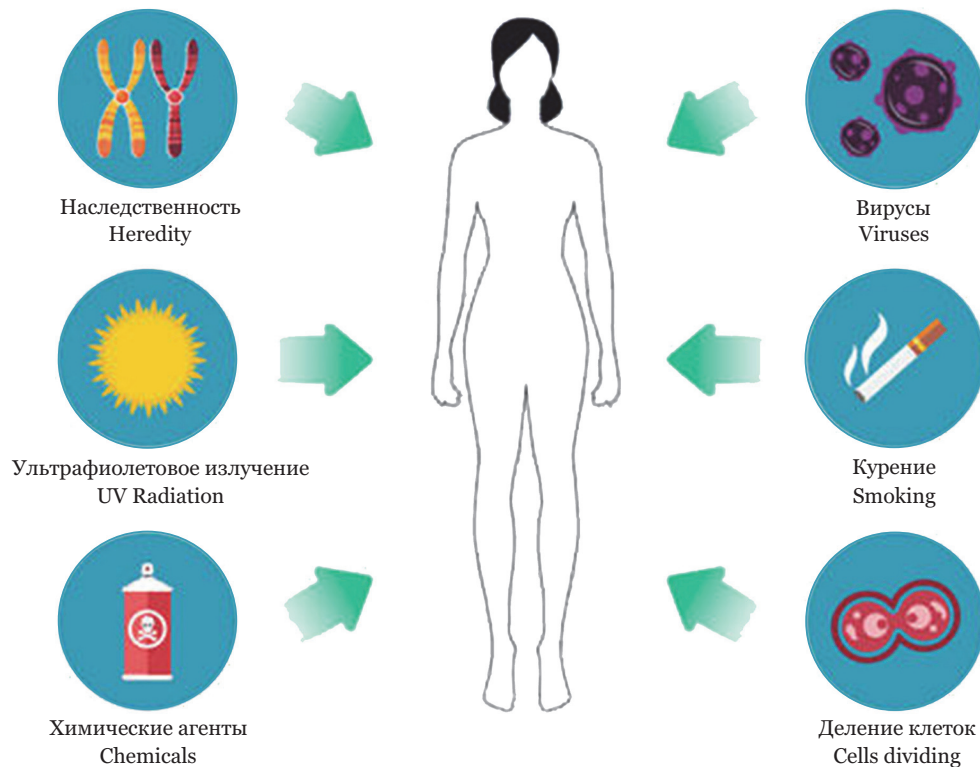


Рис. 2. Факторы канцерогенеза [9]
Fig. 2. Cancer carcinogens [9]

рые позволяют клеткам бесконтрольно делиться и не гибнуть [9, 20].

— Гены, подавляющие опухолевый рост. Являются негативными регуляторами цикла роста и деления клеток; клетки с определенными мутациями в генах-супрессорах могут бесконтрольно делиться [9, 21]. Ген *p53* — один из наиболее значимых среди генов-супрессоров, повреждения в нем или его инактивация вследствие мутации или контакта с онкогеном являются одной из самых распространенных генетических аномалий у человека при раке [21].

— Онкогенами и генами-онкосупрессорами могут выступать микроРНК — класс малых некодирующих молекул РНК, регулирующих широкий спектр биологических процессов, в том числе канцерогенез. В раковых клетках deregulated микроРНК могут содействовать ключевым процессам, характерным для раковой опухоли, включая поддержание устойчивой пролиферативной сигнализации, уклонение от супрессоров пролиферации и защиту от апоптоза, инвазию и метастазирование и даже ангиогенез (образование новых кровеносных сосудов) [22].

— Гены репарации ДНК. Кодировать белки, участвующие в восстановлении исходной ДНК после повреждения. Клетки с мутациями в генах

— Chemical carcinogens, such as components of tobacco smoke, arsenic (a drinking water contaminant).

— Biological carcinogens, such as infections from certain viruses, bacteria, or parasites [10].

Tumors and how cancer cells interact with their surroundings. Cancer cells have an increased capacity for proliferation, survival and invasion, allowing them to survive when they should not, and to form new cells when they are not needed, the extra cells just like the original divide and multiply without stopping, they have also the ability to compete with normal cells, go unnoticed by the immune system and establish themselves in tissues forming in most cases growths called Tumors [9, 23]. A tumor is any abnormal proliferation of cells and almost all cancer types result in solid tumors with the exception of blood cancers like leukemias. Tumors can be benign or malignant. A benign tumor does not spread into, or invade, nearby tissues but rather stay confined to its original location, and when removed this type of tumors do not usually grow back. A malignant tumor on the other hand is capable of both invading surrounding tissues and of spreading to distant organs throughout the body via the circulatory or lymphatic systems: metastasis. In oncology

репарации ДНК обуславливают развитие дополнительных мутаций в других генах, что способствует процессу канцерогенеза [9] (рис. 2).

Драйверные мутации являются результатом либо внутренних процессов, а именно — следствием эволюционной природы клеток многоклеточных организмов и старения, либо взаимодействия генетических факторов человека и внешних факторов [18]. Внешние факторы подразделяются на 3 вида:

- Физические канцерогены, такие как ультрафиолетовое и ионизирующее излучение.

- Химические канцерогены, такие как компоненты табачного дыма, мышьяк (загрязнитель питьевой воды).

- Биологические канцерогены, такие как инфекции, вызываемые некоторыми вирусами, бактериями или паразитами [10].

Опухоли и взаимодействие раковых клеток со своим окружением. Раковые клетки отличаются повышенной способностью к пролиферации, инвазии и значительной выживаемостью, что позволяет им избежать запрограммированной гибели, бесконтрольно расти и непрерывно делиться. Кроме того, эти клетки конкурируют со здоровыми клетками, обходя защитные механизмы иммунной системы; в тканях такие клетки в большинстве случаев образуют разрастания, называемые опухолями [9, 23]. Опухоль — результат неконтролируемой пролиферации клеток, и практически все виды рака приводят к солидным/плотным опухолям, за исключением лейкозов. Опухоли могут быть доброкачественными и злокачественными. Доброкачественная опухоль не прорастает в близлежащие ткани, не обладает инвазивным ростом, остается там, где возникла, а после хирургического лечения обычно не рецидивирует. Злокачественная опухоль, напротив, способна активно прорасти в близлежащие ткани и через кровоток и лимфатическую систему распространяться в удаленные от первичного очага части организма — метастазировать.

В онкологии к раку относят только злокачественные опухоли; в сущности, именно способность к метастазированию обуславливает их крайнюю опасность и является причиной летальности у пациентов онкологического профиля [14]. В отличие от доброкачественных опухолей разной локализации, доброкачественные опухоли головного мозга представляют крайнюю опасность и, практически так же, как и злокачественные опухоли, несут угрозу жизни больного [9].

Учитывая, что опухоли возникают вследствие избыточной и непрекращающейся пролифера-

cy only malignant tumors are properly referred to as cancer, and in fact the property of being metastatic is what makes this type of tumors so dangerous and is the reason for most deaths of cancer [14]. Contrary to most benign tumors elsewhere in the body, benign brain tumors are extremely dangerous and much like malignant tumors are life threatening [9].

Given the fact that tumors arise from the excessive and the non-stopping proliferation of cancer cells, it is a common misconception that they are lumps of clones of the same cells, tumors however much like organs are composed of multiple cell types with different functions and even an extracellular matrix, and despite being structurally and functionally abnormal a lot of tumor development aspects resemble processes seen in developing organs [24]. As tumors progress and develop they undergo dramatic morphological changes and much like normal organs this includes the stroma. Different components of the tumor stroma influence the progression and with varying influence rates as the stroma of the later stages is more supportive of tumor progression than the stroma of early stages. Cancer cells can also instruct surrounding tissues to undergo changes that promote malignancy, fibroblasts activated by the tumor microenvironment are largely responsible for tumor-associated changes in the extracellular matrix (ECM), mainly upregulating and extensive remodeling, this altered ECM then influences tumor progression by architectural and signaling interactions, further more normal fibroblast when in contact with their neighboring cells inhibit migration and adhere normal cells to each other, forming an orderly array of cells, cancer cells in contrast, move nonstop even after contact with their neighbors, migrate over adjacent cells, and grow in disordered, multilayered patterns.

Another fundamental aspect of the development and differentiation of tumors is the recruitment of vasculature. To assure growth, tumors recruit blood vessels in a process named the “Angiogenic switch”, which can occur at different tumor progression stages. In contrast to the normal vasculature, tumor blood vessels are irregular and can have dead ends resulting in an abnormal blood flow, as well as extravasation of excess fluid and proteins from the capillaries, the leaked fluids and proteins are then taken by the lymphatic system and reintroduced into the blood stream promoting lymphatic growth [14, 24].

ции раковых клеток, существует ошибочное, на наш взгляд, представление, согласно которому опухоль — это образование, состоящее из одинаковых клеток, являющихся клонами одних и тех же клеток, но опухоли, подобно другим органам, состоят из множества типов клеток с различными функциями и даже внеклеточного матрикса и, несмотря на структурную и функциональную дефектность, многие аспекты их развития напоминают таковые в развивающихся органах [24]. Опухоли в ходе роста и развития претерпевают серьезные морфологические изменения: как и в обычных, здоровых органах, в эти изменения вовлечена и строма. Различные элементы стромы опухоли влияют на ее прогрессирование в разной степени: на поздних стадиях развития опухоли строма в большей степени поддерживает опухолевую прогрессию, чем строма той же опухоли на ранней стадии. Раковые клетки также могут ин-структировать клетки окружающих тканей, способствуя изменениям, ведущим к их малигнизации. Активированные опухолевым микроокружением фибробласты в значительной мере способствуют развитию изменений в экстрацеллюлярном матриксе — прежде всего, стимулируя его активность и приводя к обширному ремоделированию. Теперь этот измененный внеклеточный матрикс оказывает влияние на опухолевую прогрессию через архитектуру и сигнальное взаимодействие. Все это ведет к трансформации внеклеточного матрикса. Если в норме при контакте фибробластов с соседними клетками они подавляют миграцию и удерживают клетки друг возле друга, формируя достаточно упорядоченную клеточную структуру, то при наличии опухолевого процесса раковые клетки, напротив, двигаются в режиме нон-стоп даже после контакта с соседними клетками, на-ползают на них и пролиферируют, образуя многослойные неупорядоченные клеточные скопления.

Другая ключевая особенность развития и дифференцировки опухолей — вовлечение в процесс сосудистого русла. Для обеспечения своего роста опухоли вовлекают кровеносные сосуды в процесс, который называется «ангиогенное пере-ключение» и который может происходить на раз-ных стадиях опухолевой прогрессии. В отличие от нормальной кровеносной сети, опухолевая имеет неправильное строение, могут встречаться слепые петли, что обуславливает нарушения кро-вотока, а также трансудацию избыточной жид-кости и белков из капилляров. Эта избыточная жидкость и протеины попадает в лимфатическую систему и затем вновь в кровоток, что ведет к по-явлению метастазов в лимфоузлах [14, 24].

The first step in the tumor development process is the initiation phase; it is the result of the original progenitor cell that gives rise to the tumor acquiring the genetic alterations that gives it the characteristics of a cancerous cell.

The promotion phase is next and it is a lengthy step characterized by the excessive proliferation and the outgrowth of a population of preneoplastic tumor cells. The next phase is a transitional phase between the premalignant state and the development of invasive cancer: the progression phase, at this stage the proliferating cells may undergo more mutations at an accelerating rates, some of these mutations may give a selective advantage to the cell, such as an even more rapid growth, and the descendants of a cell bearing such a mutation will consequently become dominant within the tumor population, this causes a fast increase in the tumor size, some other mutations are theorized to have an invasive and metastatic potential that could promote the next phase which is Metastasis [14, 25].

When cancer spreads “metastasis”. Considered a hallmark of cancer, metastasis involves the spread of tumor cells from the primary site to invade neighboring tissues and more importantly distant organs using both the circulatory and lymphatic systems, and the formation of secondary tumors throughout the body [26] (Fig. 3). Even in tumors that are sensitive to radiotherapy or chemotherapy, once cancer spreads throughout the body, it becomes a formidable foe even for the most sophisticated therapies as metastasis is the main reason of treatment failure, and is the primary cause of cancer morbidity and mortality (90% of cancer deaths), the best that people in this situation can hope for is to survive for a few more years [26–28]. Despite the high survivability only less than 0.1% of tumor cells acquire the ability to metastasize as these cells go through a series of sequential and interrelated stochastic events that first allow cancer cells to disperse and survive in distant sites and later to grow as secondary tumors. In order to complete the process which is termed Metastatic cascade, cancer cells must detach from the primary tumor, break through supporting membranes; go into the circulatory and lymphatic systems, hide from the immune system, extravasate at distant capillary beds, and finally infiltrate, invade and proliferate in distant organs. The adaptation to the microenvironment of the tissue in which the cells have landed which is invariably quite different, this may cause

Первой фазой развития опухолевого процесса является инициация. В геноме клетки-предшественника происходят генетические нарушения, наделяющие клетку свойствами раковой клетки. Вторая фаза — промоции — более длительна, чем первая, и характеризуется избыточной пролиферацией и ростом популяции предраковых клеток. Следующая фаза — прогрессии — переходная между предраковым состоянием и возникновением инвазивного рака, когда делящиеся клетки могут накапливать мутации с возрастающей скоростью. Некоторые из этих мутаций могут наделить отдельную клетку избирательным преимуществом, например, еще более высокой скоростью деления; впоследствии это приведет к тому, что, обладая подобным преимуществом, ее потомство станет доминировать в популяции опухолевых клеток. В результате опухоль быстро увеличится в размерах. Можно предположить, что какие-то другие мутации, обладающие инвазивным и метастатическим потенциалом, приведут к следующей фазе — метастазированию [14, 25].

Как метастазирует рак. Считается одним из отличительных признаков рака метастазирование подразумевает распространение опухолевых клеток из первичного очага в окружающие ткани и, что самое важное, в отдаленные органы посредством как кровеносной и лимфатической систем, так и с помощью образования вторичных опухолей по всему организму [26] (рис. 3). Даже опухоли, чувствительные к лучевой и химиотерапии, в случае метастазирования становятся грозным испытанием даже для самых высокотехнологичных методов лечения, поскольку метастазы — основная причина неэффективности терапии и ведущая причина онкологической заболеваемости и смертности (90 % смертей), и лучшее, на что могут надеяться люди в подобной ситуации, — это прожить еще несколько лет [26–28]. Несмотря на высокую выживаемость, лишь менее 0.1 % опухолевых клеток приобретают способность к метастазированию, так как переживают ряд последовательных и связанных между собой стохастических событий, позволяющих им сначала распространиться в любые зоны организма, выжить там, а впоследствии — сформировать вторичные опухоли. Чтобы завершить процесс, который называется метастатическим каскадом, опухолевые клетки должны отделиться от первичной опухоли, преодолеть базальную мембрану, попасть в просвет кровеносного и лимфатического сосуда, укрыться от иммунной системы, затем выйти из капиллярно-

the metastatic cells to remain inactive at the distant site for a long time before proliferating again, if at all, when they do however, these cells establish a microenvironment much like the original tumor to facilitates angiogenesis and proliferation, resulting in malignant secondary tumors [26].

Despite being the leading cause of deaths, metastasis remains the least understood process in cancer development as little is known about why it occurs, an early hypothesis suggests that it is an innate trait of cancer, caused by the genetic mutations, this conjecture, however, is not in line with evidence-based medicine as not a single gene has yet been identified as responsible for metastasis, also a number of embryonic cells during the development of any organism, naturally migrate over long distances to their final location, without any genetic mutations. Other hypothesis states that metastasis is acquired, and induced by external factors like an adequate oxygen supply or immune reaction/inflammation [29].

A new hypothesis suggests that chromosomal instability induces the metastatic cascade. Chromosomal instability is caused by continuous errors in chromosome segregation during mitosis, these errors induce the rupture of micronuclei and the secretion of genomic DNA into the cytosol, which subsequently activates cytosolic DNA-sensing pathways. The chronic signaling promotes transcriptional shift from a proliferative and highly metabolic state, ideally suited for primary tumor growth, to a mesenchymal state associated with up-regulation of inflammatory pathways. On the light of these results a specific process comes to mind: the epithelial-mesenchymal transition (EMT) [30]. EMT (Fig. 4) is the trans-differentiation process through which transformed epithelial cells develop the ability to invade, resist stress, and disseminate. It was shown that the various EMT stages possess diverse cellular characteristics, chromatin landscapes, and gene expression signatures which are regulated by distinct transcription factors and signaling pathways. Not only that but within a tumor, the various EMT stages are situated in diverse microenvironments and not in an anarchical manner, as metastatic cells with the most pronounced mesenchymal phenotype for example proliferate near endothelial and inflammatory cells. These tumor cells stimulate angiogenesis by releasing large quantities of chemokines and proteins to attract immune cells, thus promoting the development of a unique inflammatory and highly vascularized niche

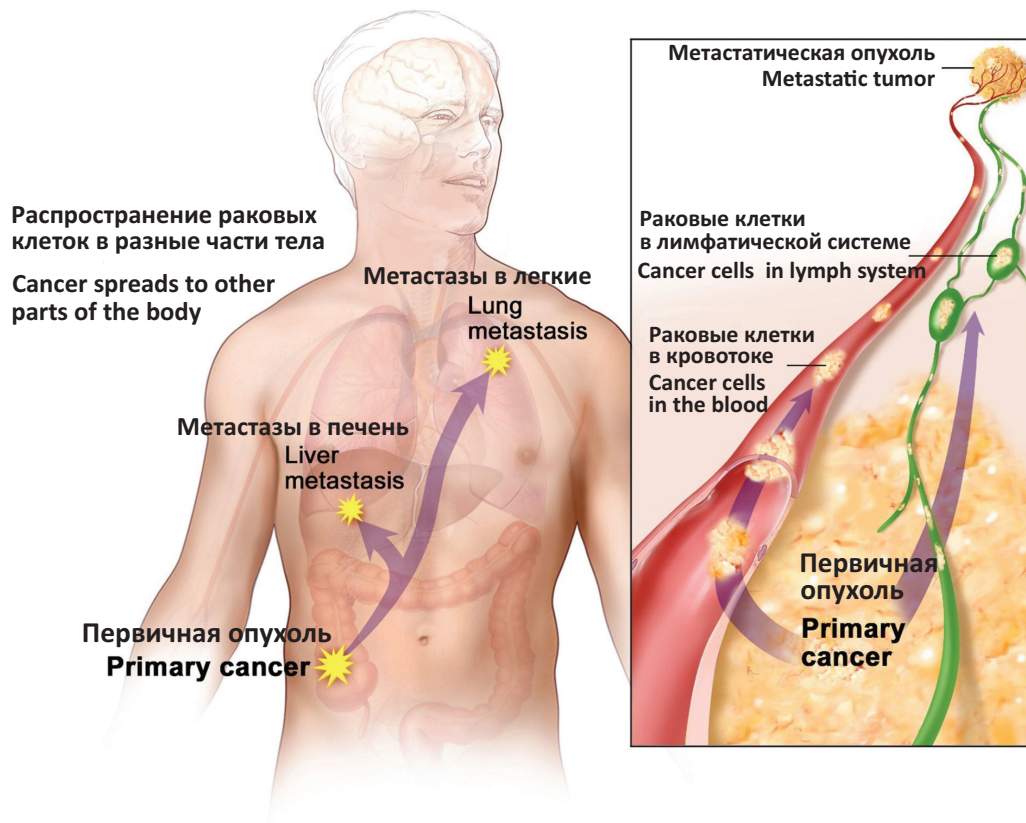


Рис 3. Метастазирование [9]
Fig. 3. Metastasis: when cancer spreads [9]

го русла в другой части тела и, наконец, проникнуть в какой-либо отдаленный орган, захватить его и бесконтрольно пролиферировать. Необходимость адаптироваться к микроокружению ткани, в которой они оказались и которая заведомо значительно отличается, может привести к тому, что опухолевые клетки довольно долгое время останутся неактивными, прежде чем в какой-то момент вновь начнут пролиферировать; и, даже если это произойдет, клетки используют те же механизмы, что в первичном очаге — создадут микроокружение, близкое к тому, что было в первичной опухоли, чтобы способствовать ангиогенезу и пролиферации, и это завершится образованием вторичного очага малигнизации [26].

Процесс метастазирования, являясь основной причиной смерти, остается менее всего понятным, поскольку мало известно, в чем его причина. Ранее полагали, что метастазирование — характерная особенность рака, обусловленная генетическими мутациями. Между тем эта гипотеза не согласуется с тем, что доказательной медицине не удалось обнаружить ни одного гена, ответственного за метастазирование, кроме того, в ходе развития любого организма некоторое количество эмбриональных клеток в норме мигри-

facilitating the intravasation of metastatic cells into the blood and lymph streams. This hypothesis is further supported by the fact that tumor cells that express a mix of epithelial and mesenchymal phenotypes are more effective in circulation, colonization at the secondary site, and the development of metastasis [28, 30].

How the body deals with cancer. Another question that always follows “What causes cancer?” is “How do cancer cells avoid destruction by the immune system?” The involvement of one’s immune system in tumor progression is well documented, whether is it inhibiting or enhancing the development of tumors, this interaction is considered a hallmark of cancer [31, 32]. In theory, the immune system by its adaptive nature should be able to control and stop tumors from developing, it is not the case however, as the tumor develops from neoplastic tissues to a clinically detectable tumors, cancerous cells develop mechanisms to go by unnoticed or ignored by the immune system and avoid tumoricidal attacks [32].

Carcinogenesis is a very conditional process, it is known that cells possess innate and effective defense mechanisms like DNA repair tools to deal with

рует на большое расстояние к месту своего окончательного расположения безо всяких генетических мутаций. Согласно другой гипотезе метастазирование — это приобретенный процесс, индуцированный внешними факторами, как, например, неадекватное поступление кислорода или иммунная реакция/воспаление [29].

Согласно одной из современных гипотез метастатический каскад индуцирован хромосомной нестабильностью, которая обусловлена ошибками в расхождении хромосом во время митоза. Эти ошибки провоцируют разрушение микроядер и секрецию геномной ДНК в цитозоль, что впоследствии активирует пути обнаружения цитозольной ДНК. Хроническая сигнализация способствует транскрипционному сдвигу от состояния интенсивной пролиферации и активного метаболизма, идеально соответствующих потребностям развивающейся первичной опухоли, к мезенхимальному состоянию, ассоциированному с активацией воспалительных путей. Сказанное выше подводит нас к конкретному процессу, называемому эпителиально-мезенхимальным переходом (ЭМП) [30]. ЭМП (рис. 4) — процесс трансдифференцировки, при котором трансформированные эпителиальные клетки получают способность к инвазии, сопротивлению стрессовым воздействиям и диссеминированию. Показано, что различные стадии ЭМП имеют различные клеточные характеристики, хроматиновый ландшафт, сигнатуры экспрессии генов, которые регулируются разными факторами транскрипции и сигнальными путями. Но не только это: внутри опухоли разные стадии ЭМП локализованы в разном микроокружении, причем не беспорядочно, поскольку, например, метастатические клетки с наиболее выраженным мезенхимальным фенотипом пролиферируют рядом с эндотелиальными и воспалительными клетками. Эти опухолевые клетки стимулируют ангиогенез, высвобождая большое количество хемокинов и белков, чтобы привлечь иммунные клетки, тем самым способствуя образованию уникальной воспалительной и высоко васкуляризованной ниши, попаданию метастатических клеток в кровотоки (интравасация). Эта гипотеза дополнительно подтверждается тем фактом, что опухолевые клетки, которые экспрессируют смешанный эпителиальный и мезенхимальный фенотип, имеют более высокий потенциал в отношении циркуляции, диссеминирования и образования метастазов [28, 30].

Как организм борется с раком. Следом за вопросом «Что вызывает рак?» всегда встает дру-

mutations, and when the damage is beyond repair, they commit suicide or apoptosis. However, in light of the fact that thousands of damage events affect the genome every day and the trillions upon trillions of cells where this could happen the chances of those mutations to go by unfixed and accumulate increase dramatically [33], most of the times though this isn't an issue as the immune cells eliminate rather quickly any cell that displays cancerous behavior, but this is a numbers game, sooner or later some cells will develop the ability to elude from the immune system [10].

This ability is termed Cancer immune evasion and it imposes a big obstacle in the development of effective cancer therapies [31].

Tumors and immunity

Generally speaking, immune cells (CD8+ and CD4+) can suppress tumor growth through the production of interferon (IFN)- γ and cytotoxins, however, several factors such as chronic inflammation may negatively affect this process.

Cancer cells possess tumor antigens, which facilitate their recognition and elimination by the immune cells, however, due to the genetic instability the constant cell division can generate tumor cells with reduced immunogenicity that can evade immune elimination, this could create an “equilibrium” where the immune cells destroy tumor cells that keep dividing and accumulating mutational changes by chance or in response to immune-induced inflammation, this balanced state eventually favors the tumor as cancer cells develop the ability to impair the immune system capability to eradicate them, through immune suppressive effects or by loss of target antigen expression. This phenomenon explains tumor dormancy, where tumors stay dormant for years in patients before re-emerging or re-initiating their proliferation [31].

Immune suppression. In essence this happens mainly due to activated regulatory T cells (Tregs) or other regulatory cells in the tumor microenvironment suppressing other immune system components. Due to the dead ends in the tumor vascularization, a leakage of liquid and proteins happen at the site encouraging lymphatic formation while tumor cells release chemokines to attract the Treg cells [9, 31].

Defective antigen presentation. Tumors also evade the immune system through a complex downmodulating antigen processing that downregulate the major histocompatibility complex (MHC) I path-

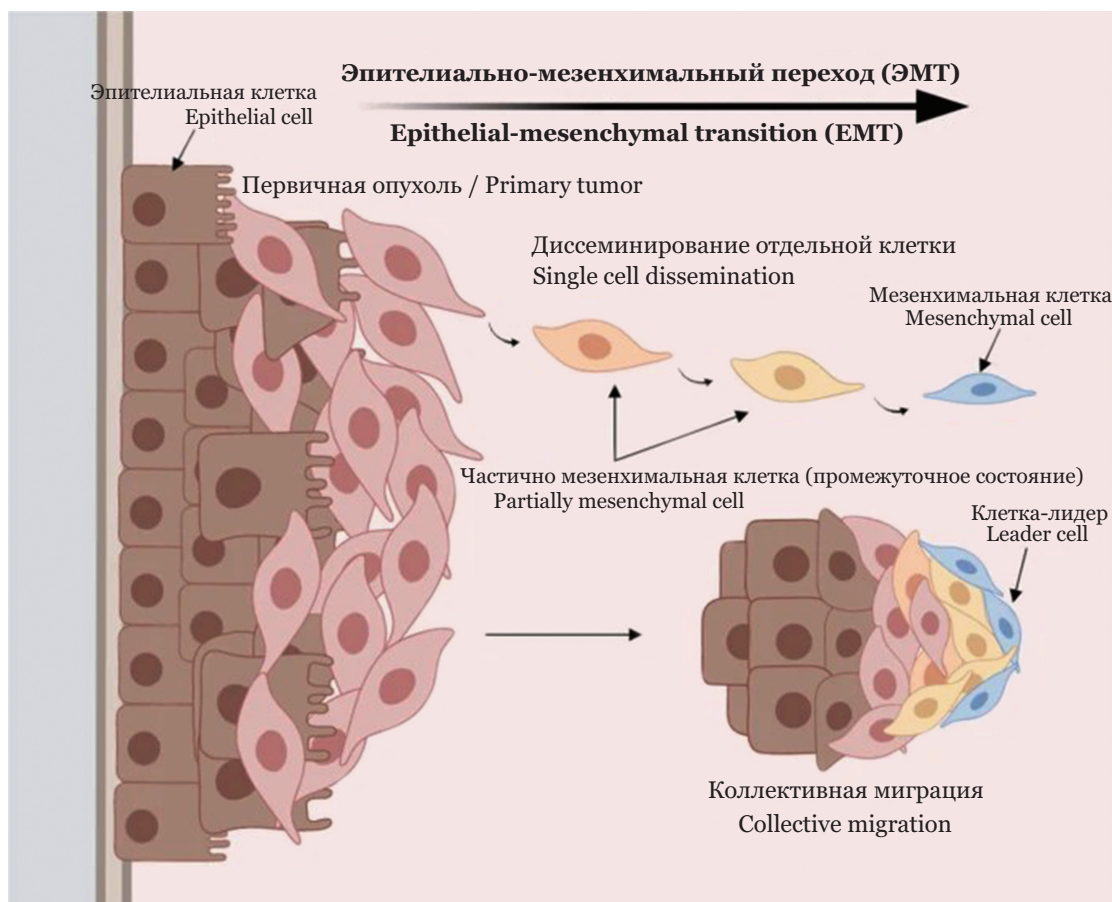


Рис. 4. Эпителиально-мезенхимальный переход [28]
Fig. 4. Mechanism of epithelial-mesenchymal transition [28]

гой вопрос: «Как раковым клеткам удастся избежать уничтожения иммунной системой?» Реакция иммунной системы, которая может как подавлять развитие опухоли, так и, напротив, усиливать его, — документально подтверждена и считается одним из ключевых признаков рака [31, 32]. Теоретически иммунная система в силу своего адаптивного характера должна была бы контролировать и останавливать развитие опухоли. Однако в действительности все обстоит иначе: раковые клетки вырабатывают механизмы, позволяющие им развиваться из неопластических тканей в клинически распознаваемые опухоли и, оставаясь незамеченными или не вызывая реакции иммунной системы, избегать ее опухоoricidal активности [32].

Канцерогенез — крайне обусловленный процесс. Известно, что клетки обладают врожденным эффективным механизмом репарации ДНК, способным устранить мутации либо, если исправление ошибок невозможно, вызвать самоуничтожение поврежденной клетки (апоптоз). Однако, учитывая тот факт, что тысячи вызывающих повреж-

way, proteasome subunits latent membrane protein (LMP)2 and LMP7, transporter associated with antigen processing (TAP) protein, and tapasin, which leads to cytotoxic T lymphocytes (CTL) no longer recognizing target antigens on the tumor cells, allowing them to go by unnoticed [31].

Immune deviation. Tumor cells exhibit a behavior where they induce anergy in T cells by engaging the T cell receptor in the absence of costimulation, this happens because cancer cells in themselves fail to express costimulatory molecules.

Tumor cells evade immune attack by shifting the balance from Th1 to Th2 as well hence the name “deviation”, they do this by releasing transforming growth factor (TGF)- β [31].

Apoptosis. Apoptotic cells, themselves, are potent regulators of their cellular environment. Tumors, especially, exist in a dynamic balance of cell proliferation and cell death. In both normal and malignant tissues, apoptotic regulation is exerted through immune as well as non-immune mechanisms. Apoptotic cells suppress the repertoire of immune reactivities, both by attenuating innate (espe-

дение факторов ежедневно воздействуют на геном, а это триллионы и триллионы клеток, вероятность того, что возникшие ошибки будут пропущены и накопятся, резко возрастает [33]. Но в большинстве случаев клетки иммунной системы достаточно быстро распознают и нейтрализуют всякую клетку, обнаруживающую опухолевое поведение; и все же, как в лотерее, раньше или позже у некоторых клеток возникает способность уклоняться от распознавания иммунной системой [10]. Такая способность, называемая раковой иммунной эвазией, является серьезным препятствием для разработки эффективной онкотерапии [31].

Опухоли и иммунитет

Вообще говоря, иммунные клетки (CD8+ и CD4+) могут подавлять рост опухоли за счет выработки интерферона γ (ИФН- γ) и цитотоксинов, однако некоторые факторы, к примеру хроническое воспаление, могут негативно влиять на этот процесс. Раковые клетки обладают опухолевыми антигенами, которые облегчают распознавание и элиминацию иммунными клетками. Но вследствие генетической нестабильности постоянное деление клеток способно генерировать клетки с пониженной иммуногенностью, которые могут избежать элиминации. Это может создать определенное равновесие, когда иммунная система уничтожает опухолевые клетки, которые продолжают делиться и накапливать мутации, случайно или в ответ на иммунно-индуцированное воспаление. Это сбалансированное состояние в конечном итоге благоприятствует опухоли, поскольку раковые клетки приобретают способность ослаблять иммунный механизм, направленный на их эрадикацию, через иммуносупрессивное воздействие или утрату экспрессии антигена-мишени.

Описанный феномен объясняет состояние покоя опухоли, когда она многие годы находится в латентном состоянии, «спит», прежде чем активизироваться или возобновить пролиферацию [31].

Иммуносупрессия. Обусловлена, главным образом, активацией регуляторных Т-клеток (Treg) или других регуляторных клеток в микроокружении опухоли, которые подавляют другие звенья иммунной системы. Из-за наличия слепых петель в сосудистой сети опухоли происходит выход жидкости и белков в ткань опухоли, что способствует образованию лимфы, в то время как опухолевые клетки секретируют хемокины, активирующие Treg [9, 31].

Дефектная презентация антигена. Опухоли также избегают туморицидных механизмов иммунной системы посредством понижающей регу-

ляторно-воспалительных (сpecially inflammatory) responses and by abrogating adaptive responses. In addition, apoptotic cells modulate multiple vital cell activities, including survival, proliferation, and growth [31, 34].

Tumor heterogeneity. As we stated earlier tumors much like organs present a wide range of different cells with different genetic alterations and states of differentiation, this is known as “Tumor heterogeneity”, and is translated in tumor cells expressing a wide variety of antigens, an “Antigen heterogeneity” that contributes to differences in behavior towards the immune system, also these antigens are unevenly distributed throughout the tumor’s population and induce different immune responses to the same determinant, making the tumor more resilient [19, 31].

ONCOLOGY

What is Oncology

Oncology is a branch of science that deals with prevention, diagnosis and treatment of cancer.

Prevention

Involves any action taken to lower the risk of cancer, this includes maintaining a healthy lifestyle, avoiding exposure to known cancer-causing substances and cancer risk factors, and taking medicines or vaccines that help the body prevent the occurrence of cancer [9].

Screening

Cancer screening is the action of checking for cancer (or for abnormal cells that may become cancer) in people who do not display any cancer symptoms. The screening is carried out through a series of tests known as “Screening tests” and is of great importance, because one of the worst things about cancer is its ability to develop undetected, as such the screening helps doctors to diagnose and treat types cancer early on before reaching life threatening stages, where treating it might be difficult or even fail [9].

Of the most effective tests we name:

— Low-dose helical computed tomography: used for the detection of the most predominant type of cancer: lung cancer, showing great results as it helped in reducing deaths among heavy smokers.

— Pap test and human papillomavirus (HPV) testing: each alone or in a combination used for the early detection, diagnosis and prevention of cervical cancer as they allow doctors to spot abnormal cells before fully becoming cancerous.

ляции в процессе подготовки антигена к презентации, что вызывает дисрегуляцию в главном комплексе гистосовместимости I класса (МНС I), латентных мембранных белках 2 и 7 (LMP2 and LMP7), транспортном белке, связанном с подготовкой антигена к презентации (ТАР), и тапазине, приводящую к тому, что цитотоксические Т-лимфоциты (CTL) теряют способность распознавать антиген на опухолевой клетке-мишени, позволяя ей остаться незамеченной [31].

Иммунная девиация. Опухолевые клетки демонстрируют поведение, при котором они вызывают анергию Т-клеток, взаимодействуя с рецептором в отсутствие дополнительной стимуляции (костимуляции). Это происходит потому, что раковые клетки сами по себе утрачивают способность экспрессировать молекулы для дополнительной стимуляции.

Опухолевые клетки избегают действия защитных факторов системы иммунитета вследствие смещения баланса от Т-хелперов 1 (Th1) к Т-хелперам 2 (Th2) (это, собственно, и называют девиацией), которое происходит за счет высвобождения трансформирующего фактора роста β (TGF- β) [31].

Апоптоз. Апоптозные клетки сами по себе являются потенциальными регуляторами своего клеточного микроокружения. Опухоли в особенности развиваются в условиях динамического баланса пролиферации и гибели клеток. Как в здоровой, так и в пораженной раком ткани апоптоз регулируется как иммунными механизмами, так и механизмами неиммунной природы. Апоптозные клетки снижают иммунореактивность, истощая возможности врожденного (особенно воспалительного) иммунного ответа и подавляя адаптивный иммунный ответ. Кроме того, апоптозные клетки модулируют многие жизненно важные проявления клеточной деятельности, включая выживание, пролиферацию и рост [31, 34].

Гетерогенность опухолевых клеток. Как мы уже говорили ранее, опухоль представляет собой широкий спектр различных клеток, с разными генетическими повреждениями и в различной степени дифференцированных (это, собственно, и есть гетерогенность), что транслируется опухолевым клеткам, экспрессируя широкий спектр антигенов. Такая антигенная гетерогенность определяет различия в их поведении по отношению к иммунной системе в системе клеточного иммунитета. Кроме того, эти антигены неравномерно распределяются в клеточной популяции и вызывают разный иммунный ответ на действие одной и той же антигенной детерминанты, делая опухоль еще более устойчивой [19, 31].

— Colonoscopy, sigmoidoscopy, and stool tests (high-sensitivity fecal occult blood tests and stool DNA tests): these screening tests help in the early detection of colorectal cancer, colonoscopy and sigmoidoscopy help in spotting abnormal growths before turning into cancer.

— Mammography: used for the detection of breast cancer and has been shown to reduce deaths from the disease among women over age 50.

— Other screening tests include: alpha-fetoprotein blood test, breast MRI, CA-125 test, clinical breast exams and regular breast self-exams, PSA test, skin exams, transvaginal ultrasound and virtual colonoscopy [35].

Diagnosis

Diagnosing cancer is not an easy task, due to its stealthy nature and having generic symptoms that can be confused with symptoms caused by other illnesses, doctors often use the following tests to better diagnose cancer [35]:

— Lab tests: includes any lab examination of tissue samples, blood, urine or other body fluids, to measure the levels of certain substances that could indicate the presence of cancer, these substances are dubbed tumor markers, which are any substance produced by tumor cells or by other normal body cells in response to the presence of cancer. Some of these lab tests provide good results about the state of the patient, other tests are done in addition to imaging tests for a more precise and better diagnosis.

— Cancer imaging: a term that covers an array of tests that are carried out using specialized machines to create images of areas inside of the body allowing doctors to check for the presence of tumors. Cancer imaging is also used to help guide surgical and radiographical treatments [35]. The imaging tests include:

- CT scan, or computed tomography: the patient lies down on a table that slides through a donut-shaped scanner which is linked to a computer, the scanner uses X-rays to take a series of images from different angles to construct a detailed 3D image of the inside of the body.

- MRI: much like the CT scan the patient lies down on a table but in this case, it slides into a long round chamber that uses powerful magnet and radio waves to produce detailed images that can show the difference between healthy and unhealthy tissues as well as the abnormal growths. In some cases, when taking CT and MRI tests, the patient may receive a contrast material either by swallowing a dye or by in-

ОНКОЛОГИЯ

Что такое онкология?

Онкология — раздел медицины, занимающийся проблемами профилактики, диагностики и лечения рака.

Профилактика

Включает различные мероприятия, направленные на снижение риска заболевания раком — ведение здорового образа жизни, исключение контакта с известными канцерогенными веществами и факторами риска, прием, в случае необходимости, лекарственных препаратов либо использование вакцин, которые помогают предотвратить развитие рака [9].

Скрининг

Онкологический скрининг — обследование на выявление злокачественных новообразований, представляет собой систему ранней диагностики людей, не имеющих каких-либо симптомов рака; он позволяет выявлять либо уже имеющиеся злокачественные опухоли, либо атипичные клетки, которые могут их вызвать.

Скрининг подразумевает проведение ряда исследований, известных как скрининговые тесты, и имеет чрезвычайно большое значение, поскольку одно из самых коварных свойств рака — это способность развиваться незаметно. Скрининг позволяет выявить злокачественные опухоли на ранних стадиях, прежде чем они достигнут угрожающих жизни этапов развития, когда их лечение может оказаться трудным или даже безрезультатным [9].

Наиболее эффективные методы скрининга:

— Низкодозная спиральная компьютерная томография. Используется для выявления наиболее распространенного вида рака — рака легких. Этот метод показал свою эффективность в снижении смертности среди заядлых курильщиков.

— Тест Папаниколау и тест на обнаружение вируса папилломы человека (ВПЧ). Применяемые по отдельности или вместе используются для выявления, постановки диагноза и предупреждения рака шейки матки, позволяя выявлять атипичные клетки в цервикальном канале до того, как они превратятся в злокачественную опухоль.

— Колоноскопия, сигмоидоскопия и анализы кала (высокочувствительный анализ на скрытую кровь и анализ фекальной ДНК). Используются для ранней диагностики колоректального рака. Колоноскопия и сигмоидоскопия позволяют выявить аномальные новообразования до того, как они приобретут злокачественные характер.

jection to help highlighting certain areas and makes reading the images easier.

• Nuclear scan: before this scan the patient takes radioactive substance known as “Tracer” which flows through the blood stream and collects in certain areas of the body, then the scanner measures the radioactivity in the body resulting in images of the organs or bones where the tracer has collected. The tracer then loses its radioactivity with time and is eliminated naturally from the body.

• Bone scan: falls under the nuclear scans type, it checks for abnormal areas in bones and is used to diagnose bone cancer or metastatic cancer that has spread into the bone.

• PET: Positron emission tomography, also a nuclear scan, in this case, however, the tracer “radioactive glucose” is used to visualize and measure metabolic activities by tracking of where glucose is taken, cancer cells by nature take more glucose than normal cells giving 3D detailed pictures of the health and cancerous tissues.

Ultrasound: the scanner “transducer” is passed on the skin of the body parts in question by a technician while the patient lies down on a table. The transducer uses high energy sound waves that runs through the tissues, then the machine captures the echo and uses it to produce the images which are dubbed “sonogram” [35].

— Biopsy: in oncology biopsies are considered the cornerstone of malignancy diagnosis and are used to identify tumor histology, and confirm the presence of metastases for staging [36]. A biopsy test involves the observation of a tissue sample under the microscope to produce a complete “pathology report”, which contains details about the diagnosis. The sample is usually taken using a needle, through surgery or endoscopy (colonoscopy and bronchoscopy) [35]. In the past 2 decades, the introduction of imaging techniques into biopsy have enabled safe and accurate diagnosis of primary and metastatic cancer, and today percutaneous image-guided biopsy is one of the most commonly performed procedures in radiology departments [37]. Another recent development in biopsy is the ability to detect, characterize tumors using cancer biomarkers (circulating tumor cells, circulating tumor DNA and exosomes) circulating in body fluids such as the blood, this approach is known as “liquid biopsy” and is set to revolutionize the early detection of cancer by allowing doctors to analyze the blood instead of a tissue sample as the synergy of multiple circulating biomarkers can reveal the specifics and of a cancer including status, origin

— Маммография. Используется для диагностики рака молочных желез и, как было показано, играет важную роль в снижении смертности от этой патологии у женщин старше 50 лет.

— Другие скрининговые методы: анализ на альфа-фетопротеин, магнитно-резонансная томография молочных желез, анализ на СА-125, клинический осмотр молочных желез либо самостоятельный осмотр, анализ крови на ПСА, осмотр кожи; трансвагинальное УЗИ, виртуальная колоноскопия [35].

Диагностика

Диагностика рака — непростая задача из-за скрытого характера течения и неспецифических симптомов, которые могут быть интерпретированы как признаки какого-либо другого заболевания. Врачи часто используют следующие методы для уточнения диагноза [35]:

— Лабораторная диагностика. Исследование образцов ткани, крови, мочи и других жидкостей организма с целью определения уровня специфических веществ, которые могут свидетельствовать о наличии рака. Эти вещества, называемые онкомаркерами, продуцируются опухолевыми клетками или здоровыми клетками организма при наличии раковой опухоли. Некоторые из этих лабораторных тестов позволяют составить представление о статусе пациента, другие используются совместно с визуальными методами исследования для повышения качества диагностики и уточнения диагноза.

— Визуализация. Это целый ряд методов, позволяющих с помощью специализированной аппаратуры визуализировать определенные регионы в теле человека с целью выявления опухоли. Визуализация также используется при проведении хирургических вмешательств и радиотерапии [35].

Основные методы визуализации:

- Компьютерная томография (КТ). Пациент помещается на стол, который плавно перемещается через кольцо сканера, который подключен к компьютеру. Используется рентгеновское излучение, позволяющее получить серию снимков под разным углом, чтобы генерировать детальные 3D-изображения исследуемых областей.

- Магнитно-резонансная томография (МРТ). Во многом напоминает КТ: пациент укладывается на стол, но только затем он перемещается в длинную округлой формы камеру, в которой с помощью мощных магнитных и радиоволн создаются детальные изображения, позволяющие дифференцировать здоровые и измененные ткани, а также выявить новообразования.

and progression. Moreover, liquid biopsy helps characterize the immune response towards cancer facilitating immunotherapy [38]. Artificial intelligence plays a huge role in the standardization of liquid biopsy as the development of an algorithm that handles the information and classifies the tumor. In fact, the development of an algorithm that can combine all the data liquid biopsy provides to obtain a precise tumor profile would usher a new era in cancer diagnosis, screening, and could provide a detailed orientation to guide treatment choices [39].

Staging

Cancer staging involves the classification of cancer by determining its state and extent of spread, determining the stage of cancer is indispensable in oncology as it helps doctors understand the state of the patient, the prognosis and the seriousness of the disease, and is a prerequisite to shape the optimal treatment plan [40].

Several staging systems enable the determination of the stage of cancer, of which the TNM classification system is the most widely used. The TNM system classifies cancer according to the size and state of the primary Tumor (T), the involvement of regional lymph Nodes (N) and the presence of Metastasis (M) [9].

Primary tumor (T):

TX: Main tumor cannot be measured.

T0: Main tumor cannot be found.

T1, T2, T3, and T4: Refers to the size and/or extent of the main tumor. The higher the number after the T, the larger the tumor or the more it has grown into nearby tissues. T may be further divided to provide more detail, such as T3a and T3b.

Regional lymph nodes (N):

NX: Cancer in nearby lymph nodes cannot be measured.

N0: There is no cancer in nearby lymph nodes.

N1, N2, and N3: Refers to the number and location of lymph nodes that contain cancer. The higher the number after the N, the more lymph nodes that contain cancer.

Distant metastasis (M):

MX: Metastasis cannot be measured.

M0: Cancer has not spread to other parts of the body.

M1: Cancer has spread to other parts of the body [9].

Treatment

The history of cancer treatment dates back to ancient Egyptian and Greek civilizations, although

В некоторых случаях для повышения точности диагностики при проведении КТ и МРТ пациентам вводят контрастное вещество — путем внутривенной инъекции либо перорально.

- Радиоизотопное исследование (сцинтиграфия). Перед исследованием пациент принимает радиофармацевтический препарат — индикатор, который попадает в кровоток и накапливается в определенных областях тела. Затем сканером измеряется радиоактивность в местах, где он был накоплен; по результатам сканирования создаются изображения органов или костного скелета, где был обнаружен индикатор, который со временем теряет свою радиоактивность и естественным путем выводится из организма.

- Радиоизотопное сканирование костей. Вариант радиоизотопного исследования. Используется для диагностики опухолей костей или распространенности метастазов в костной ткани.

- Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Также вариант радиоизотопного исследования. Используется радиофармацевтический препарат с глюкозой для визуализации и измерения метаболической активности по поглощению индикатора с глюкозой клетками организма. Наибольшее потребление глюкозы происходит в раковых клетках, что и позволяет дифференцировать здоровые и пораженные ткани, а также получить детальные 3D-изображения здоровых и пораженных раком тканей.

- Ультразвуковое исследование. Обследование проводится с помощью ультразвукового датчика, которым оперирует специалист, проводя его им по исследуемой части тела пациента, лежащего на столе. Используется высокоинтенсивный ультразвук, который проходит через ткани организма, затем отраженный сигнал (эхо) улавливается аппаратурой и формирует изображение, называемое сонограммой [35].

— Биопсия. В онкологии биопсия считается ключевым исследованием в постановке диагноза и используется для определения гистологического строения опухоли, а также подтверждения факта метастазирования для уточнения стадии заболевания [36]. Биопсия включает изучение образца опухоли с использованием микроскопа, чтобы представить исчерпывающее патогистологическое заключение, позволяющее дать оценку патологии и сформулировать диагноз. Образцы для анализа забираются с помощью пункционной иглы при хирургических вмешательствах либо эндоскопических процедурах (колоно- и бронхоскопия) [35]. В последние два десятилетия использование методов ви-

radical and primitive, surgery and cauterizations were practiced to remove the abnormal growths, these were in most cases ineffective and even caused deaths, but it was a start, a start to a bumpy history with ups and downs, not only to the ineffectiveness and side effects but also to raising hope and facing the harsh reality of failure [41, 42].

Nowadays, oncology and cancer treatment branch of into three categories: medical oncology which is based on the use of chemotherapy, immunotherapy, hormonotherapy, and several drugs to treat cancer; radiation oncology which includes the use of radiation to treat the disease, and surgical oncology which rely on surgical approaches to remove tumors and deal with cancer. Chemotherapy, surgery and radiotherapy remain the most common and widely used cancer treatments [41]. Being a complex disease, most cancer cases are treated with a combination of two or more treatment approaches rather than one.

Another concept that has always been involved with cancer treatment is the management of side effects. Because cancer is essentially a malfunction and abnormal proliferation of cells, most treatments that deal with it tend to harm healthy tissues as well, which in some cases would have sever implications on the patient's health [9].

Common treatment approaches

Surgery. The oldest trick in the book regarding the treatment of cancer, although quite different and evolved than early approaches in ancient civilizations in essence cancer surgery still involves the removal of the tumor or cancerous cells from the body. The classical surgery approach remains the most used in cancer treatment, technological advances, however, drove several approaches to surgically treat cancer:

- Cryosurgery: for some early stage cancer types like skin cancers this approach is used, it involves the use of liquid nitrogen or argon gas to destroy tumorous cells by exposure to extreme cold.

- Lasers: unlike classical surgery which depends on sharp tool to cut the tissues this approach uses focused light beams which increase the accuracy dramatically.

Hyperthermia. It refers to exposure of the tumor cells to high temperatures for their destruction or to make them more sensitive for other treatments like chemotherapy and radiotherapy [41, 42].

Chemotherapy. Chemotherapy relies on the use of drugs to stop or slow the fast growth of can-

зуализации при проведении биопсии позволило значительно повысить безопасность и точность диагностики первичного либо метастатического рака, и в настоящее время чрескожная биопсия под визуальным контролем является одной из наиболее востребованных диагностических манипуляций, проводимых в отделениях лучевой терапии [37]. Другим современным достижением в технологиях биопсии является выявление и оценка прогрессии опухолей с использованием биомаркеров рака (циркулирующих опухолевых клеток, их ДНК и экзосом), присутствующих в биологических жидкостях, в частности в крови. Это направление, получившее название «жидкостная биопсия», без преувеличения можно считать прорывом в диагностике рака, поскольку без инвазивных вмешательств позволяет выявить особенности злокачественной опухоли, в том числе статус, происхождение и наличие прогрессии. Более того, жидкостная биопсия позволяет оценивать иммунный ответ на проводимую иммунотерапию рака [38]. Искусственный интеллект играет огромную роль в стандартизации жидкостной биопсии, поскольку позволяет создавать алгоритмы, значительно облегчающие анализ и классификацию опухоли. С уверенностью можно сказать, что использование технологий искусственного интеллекта, разработка алгоритма, который обобщает все данные жидкостной биопсии для получения детального профиля опухоли, открывает новую эру в диагностике и скрининге рака и будет способствовать более эффективному выбору терапии [39].

Классификация

В основу классификации рака положены такие показатели, как стадия развития и степень распространения, наличие метастазов в лимфатических узлах и отдаленных частях тела. Классификация опухоли необходима в онкологии, поскольку дает представление о состоянии пациента, позволяет прогнозировать ход болезни, ее тяжесть и исход; а также является необходимым условием для разработки оптимального плана лечения [40].

Для классификации рака применяются несколько систем, наиболее распространена классификация TNM, в которой учитываются следующие параметры: размеры и местное распространение первичной опухоли (T), вовлечение регионарных лимфатических узлов (N) и наличие отдаленных метастазов (M) [9].

cer cells; the substances are known as cytostatics and they fall under different types and often are used in combination with each other. The medication is usually introduced into the body through infusion into a vein or in some cases as tablets. In systemic treatments the drugs circulate in the blood stream and affect the whole body meaning they could deal with undetected cancer cells or tumors; however, this causes these cytostatics to act on and harm healthy tissues. In some types of cancer local chemotherapy is used and the medications are introduced not into the blood stream but rather injected directly into the affected part of the body. For people requiring chemotherapy treatment over a long period of time a port is installed under their skin, which is a small container that is connected to a large vein and remain in the body for as long as the course of treatment lasts enabling the infusion to be connected directly to it without having to look for a vein and puncture it for each treatment.

Chemotherapy cycles. Most chemotherapy treatments are given in repeated cycles with specific intervals, the nature of the drug (how long the effect lasts and side effects), the state of the patient (how much it takes for the body to recover), and the overall length of the treatment influence the number of cycles and the intervals [9].

Radiotherapy. Radiotherapy falls under two types depending on the type of radiation used: photons radiation (x and gamma rays) which is the most widely used and particles radiation (protons, electrons and neutrons) [43, 44].

In oncology, radiation therapy plays a big role in dealing with cancer as 50% of all cancer patients receive radiation therapy at some point during their course of cancer treatment, and it contributes towards 40% of curative treatment. Radiation could be used as a cure for cancer as well as palliative treatment to relieve patient of the symptoms, and in a lot of cases is used in combination with surgery, chemotherapy and immunotherapy.

Considered a physical agent (photons, protons, electrons or neutrons), the radiation used in this approach form electrically charged ions hence the name “ionizing radiation”, and deposit energy into the cells of the tissues it passes through. The radiation acts by damaging genetic materials, thus blocking and stripping the cells of the ability to divide, multiply and proliferate, this, however, is true for all cells and radiotherapy is harmful for both healthy and cancerous tissues. Normal cells are more effi-

Первичная опухоль (Т):

ТХ — определить размеры и местное распространение первичной опухоли невозможно.

Т0 — первичная опухоль не обнаружена.

Т1, Т2, Т3 и Т4 — относятся к размерам и местной распространенности первичной опухоли. Чем больше цифра после буквы Т, тем крупнее опухоль либо тем сильнее она врастает в окружающие ткани. Для большей детализации процесса в классификации могут добавляться буквы после цифр, например Т3а и Т3б.

Регионарные лимфатические узлы (N):

NX — оценка не может быть проведена.

N0 — метастазы отсутствуют.

N1, N2 и N3 — соотносится с количеством и вовлеченностью лимфатических узлов.

Отдаленные метастазы (M):

MX — оценка не может быть проведена.

M0 — нет отдаленных метастазов.

M1 — есть отдаленные метастазы [9].

Лечение

История лечения рака начинается еще в Древнем Египте и Древней Греции, где практиковались такие, пусть радикальные и примитивные, методы лечения новообразований, как иссечение и прижигание, которые в большинстве случаев были неэффективны либо приводили к смерти больного. Но это было лишь началом тернистого пути, на котором были взлеты и падения, связанные не только с неэффективностью, побочными эффектами лечения, но также с окрыляющей надеждой и суровой реальностью поражения [41, 42].

В настоящее время лечение онкологических заболеваний объединяется в три основные группы: лекарственная терапия (химио-, иммуно- и гормонотерапия, а также использование других препаратов); лучевая терапия (применение ионизирующего излучения); хирургическое лечение (удаление опухолей и пораженных ими органов). Наиболее распространенными остаются химиотерапия, лучевая терапия и хирургическое лечение [41]. Поскольку рак — многофакторное заболевание, в большинстве случаев используется комбинация из двух или более видов лечения.

Другой важный аспект лечения рака — коррекция побочных эффектов, вызываемых некоторыми видами терапии. Поскольку рак — это, в сущности, нарушение функции и неконтролируемая пролиферация клеток, то в большинстве случаев лечение, направленное против этих феноменов, способно повредить и здоровые ткани, что в ряде случаев может иметь тяжелые последствия для организма больного [9].

cient at repairing themselves compared to cancerous ones, still with the aid of technological advances the aim of this type of therapy is to maximize the radiation doses to abnormal cells while minimizing exposure to normal cells even in tumor neighboring tissues.

In most cases radiation is delivered as external radiation by specialized machines that aim high energy beams to the tumor; in some cases like prostate cancer that requires routine treatment or when re-treatment is indicated, internal radiation is used instead, dubbed “Brachytherapy” is done by sealing a radiation source directly to the tumor site; other cases require a third type known as “Radioisotope therapy” which involves the injection of a liquid form of radiating substances that are designed to target specific tissues like thyroid.

Given that radiotherapy is very harmful to healthy tissues, innovation and technological advances are of great importance for optimal treatment process this drives different techniques for radiotherapy:

— Fractionation: in a nutshell it involves the deliverance of different radiation regimes depending on the type, stage and state of the tumor, as well as the sensibility of the tissues surrounding it.

— 3D Conformal radiotherapy (3D CRT): guided by CT imaging this technique allows for accurate localization of tumor for the deliverance of radiation as well as normal organs for shielding.

— Intensity modulated radiation therapy (IMRT): guided and controlled by a computer, this approach allows the oncologist to control the intensity of the radiation enabling irregular-shape radiation doses, enabling better targeting for tumors and avoidance of healthy tissues.

— Stereotactic body radiation therapy (SBRT): Relying on the previous technological advances this approach is based on the precise deliverance of very high individual doses of radiation over only a few treatment fractions to small, well-defined primary and oligometastatic tumors anywhere in the body.

Radiation therapy other than as a cure, it is commonly used as an adjuvant treatment following surgery, or after chemotherapy when by itself is not expected to be enough of a cure. Another revolutionary use for radiotherapy is when associated with chemotherapy in what is known as “Radio-chemotherapy”, as cytostatics have effects that activate when combined with radiation, in this case it is local chemotherapy as it only has an effect where radiation was applied [44].

Наиболее распространенные виды лечения рака

Хирургическое лечение. Это старейший из всех возможных способов лечения рака, хотя он в значительной мере отличается и успел эволюционировать по сравнению с подходами древних цивилизаций. В сущности, онкохирургия по-прежнему подразумевает удаление опухоли или опухолевых клеток из организма. Классический хирургический подход остается наиболее используемым в лечении рака, однако технологические достижения привели к появлению некоторых новых подходов:

— Криохирургия. Применяется на ранних стадиях некоторых видов рака — например, кожи. С целью деструкции опухолевых клеток их подвергают действию экстремально низких температур, которые характерны для жидкого азота и аргона.

— Применение лазеров. В отличие от классической хирургии, которой для иссечения тканей необходим острый инструмент, в данном подходе используются сфокусированные высокоинтенсивные пучки света, что существенно повышает точность воздействия.

Гипертермия. Представляет собой воздействие высоких (41–45 °C) температур на клетки опухоли с целью их разрушения либо повышения восприимчивости к другим видам лечения, таким как химио- или лучевая терапия [41, 42].

Химиотерапия. Опирается на применение лекарственных препаратов для прекращения или замедления роста раковых клеток. Наиболее распространенными являются цитостатики, которые делятся на несколько групп и обычно используются в комбинации друг с другом. Цитостатические препараты обычно вводятся путем инфузии в вену, внутривенно, но в некоторых случаях принимаются пациентом внутрь в виде таблеток. При системном лечении они циркулируют в кровотоке и влияют на весь организм, что подразумевает воздействие на невыявленные раковые клетки или опухоли; однако это приводит к тому, что цитостатики воздействуют и на здоровые ткани и повреждают их. Поэтому при некоторых разновидностях рака проводится местная химиотерапия, когда цитостатические препараты вводятся не в общий кровоток, а непосредственно в пораженную область. Пациентам, которым показана длительная химиотерапия, имплантируется подкожная порт-система для инфузии, представляющую собой небольшую емкость, которая через трубочку-катетер подключена к крупной вене и остается в теле, пока продол-

Immunotherapy. Surgery, chemotherapy and radiotherapy have few things in common of which the wide use in oncology and that they are not specific therapies, in contrast cancer immunotherapy represents a standing example of precision oncology, in essence, this type of treatment could be defined as helping or tailoring the immune system to deal with cancer. The idea of using the immune system to fight off cancer originated in the nineteenth century when scientists noticed spontaneous regression of tumors following the development of superficial skin infection; the idea reemerged again in the twentieth century but it remained a hard to control and to manipulate approach, until recent years with better understanding of the process of immune surveillance, by which innate immune cells eliminate cancer ones and thanks to technological advances it revolutionized the field of oncology in terms of survival and quality of life [45–47]. Immunotherapy is built on 4 main pillars:

— Immune checkpoint blockade: one of the main ways cancer cells evade the destruction by the immune cells is through immune suppression by calling for regulatory T cells, this approach involves inhibition of the immune system's intrinsic regulatory mechanisms, thus, driving the activation of a better anti-cancer immunological responses.

— Immunotherapy with cytokine therapy: cancer cells influence and activate their microenvironment (stroma, blood vessels and immune cells), this influence has a positive feedback on the development of cancer and is indispensable for tumor progression and metastasis. This happens through an orchestrated signaling crosstalk between tumor-associated neutrophils (TANs), tumor-associated macrophages (TAMs), innate lymphoid cells (ILCs), myeloid derived suppressor cells (MDSCs), mast cells, T cells and NK cells that produce various factors such as enzymes, chemokines and cytokines which can increase angiogenesis and drive cancer progression. This therapeutic approach relies on the disruption of this dynamic by the calculated injection of cytokines that stimulate the immune cells to attack and destroy the cancerous ones [48].

— Cellular therapy (redirected T cells): a new and very promising approaches have surfaced in the last few years which include the isolated tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) from an existing tumor mass, and co-culturation with IL2 to grow and proliferate *ex vivo*, then the reintroduction of the subpopulation of the proliferating cells into the tumor site. The high numbers of TILs are reinfused to the

жается курс лечения. Такая система позволяет вводить препараты длительное время без поиска вен и их повторной пункции для каждого сеанса терапии.

Большинство химиотерапевтических медикаментов, как правило, вводится повторяющимися циклами с определенными интервалами. Количество циклов и длительность интервалов зависят от типов используемых препаратов (продолжительность действия, побочные эффекты), состояния пациента (времени, необходимого для восстановления организма), а также общей длительности лечения [9].

Лучевая терапия. Лучевая терапия подразделяется на два вида в зависимости от типа используемого излучения: волновое (рентгеновское и гамма-излучение), используемое чаще всего, и корпускулярное (протоны, электроны и нейтроны) излучение [43, 44].

В онкологии лучевая терапия играет важную роль, поскольку 50 % всех онкологических пациентов на том или ином этапе лечения получают ее, и она на 40 % обеспечивает радикальность лечения. Лучевая терапия может применяться как для излечения, так и для паллиации, облегчения симптомов больного, и во многих случаях она используется совместно с хирургическим лечением, химио- и иммунотерапией.

Суть метода заключается в использовании ионизирующего излучения (потока различных частиц: фотонов, протонов, электронов или нейтронов), способного образовывать электрически заряженные ионы (отсюда его название «ионизирующее») и передавать энергию клеткам тканей, через которые оно проходит. Излучение воздействует на клетки, повреждая их генетический материал и, таким образом, лишая их способности к росту и пролиферации; однако оно воздействует на все клетки, поэтому лучевая терапия вредит как злокачественным, так и здоровым клеткам. Здоровые клетки имеют больший репаративный потенциал по сравнению с раковыми клетками, тем не менее важнейшая задача лучевой терапии состоит в применении, благодаря технологическим новшествам, максимальной дозы излучения к раковым клеткам при минимальном воздействии даже на прилежащие здоровые ткани.

В большинстве случаев лучевое воздействие на опухоль происходит дистанционно с помощью специальной аппаратуры, которая направляет высокоэнергетические пучки — источник излучения находится снаружи; в некоторых случаях, например при раке простаты, когда требуется

patient to provoke *in vivo* immune response, this is known as the adoptive cell transfer (ACT). Despite being promising and showing great results, this approach, however, works only on specific cancers and not all types, hence the focus on the development of ACT strategies using modified patient-specific T cells that carry genetically engineered antigen receptors in the form of either native engineered T cell receptor (TCRs) or chimeric antigen receptors (CARs). The idea for the TCRs approach arose from the fact that not all patients have T cells that have already recognized their tumors due to defective antigen presentation or other factor, thus taking T cells from patients, but instead of just activating and expanding the available anti-tumor T cells like with the classic ACT strategy, here the T cells can also be equipped with a new receptor that enables them to target specific cancer antigens enabling targeted therapy. The CARs approach on the other hand revolves around equipping the T cells (and in newer trials natural killer cells — NK) with synthetic receptors to overcome the biological limitations of the antigens needing to be bounded by the major histocompatibility complex (MHC) to be recognized by the immune cells [48].

— Therapeutic vaccines: vaccination against tumor initiation-involved viruses can provide a precautionary measure against cancer. This is known as “Preventative vaccines” that help in the prevention of cancer, the revolutionary approach however, involves engineered vaccines that stimulate an immune response against cancer — “Therapeutic vaccines”. By acting against both tumor-specific antigens (TSAs) and tumor-associated antigens (TAAs) these engineered vaccines can provoke an immune response by stimulating the immune system to recognize and destroy tumor cells presenting said antigens. Another promising and novel approach revolves around the activation of anti-Treg cells (anti-regulatory T cells), this enables the immune system to bypass the immune suppression induced by the cancerous cells in the tumor microenvironment [9, 48].

Why conventional treatments fail

Despite coming along way, despite all the technological advancements, and despite all the efforts of oncologists, research centers and philanthropists, cancer therapeutics remains the treatment with the lowest clinical trial success rate of all major diseases. This is in one part to the inability of conventional treatments (surgery, chemotherapy and radiation) to

стандартное продолжительное лечение либо показан повторный курс лучевой терапии, источник излучения вводится непосредственно в сам орган (простату), это так называемая брахитерапия; в других случаях применяется терапия, известная как радиоизотопная, которая подразумевает инъекцию радиоактивного фармпрепарата, целью которого является определенная ткань, например щитовидной железы.

Учитывая, что лучевая терапия наносит большой вред здоровым тканям, инновации и технологические достижения, позволяющие минимизировать влияние излучения на организм, востребованы и прокладывают дорогу новым методикам, среди которых:

- Фракционная лучевая терапия: необходимая общая доза радиации делится на несколько доз — фракций. Режимы фракционной терапии зависят от типа, характеристик, стадии опухоли, а также чувствительности окружающих ее тканей.

- 3D-конформная лучевая терапия (3D CRT): эта технология, реализуемая под контролем КТ-визуализации, позволяет максимально точно воздействовать на пораженную ткань, не причиняя ущерб окружающим тканям.

- Лучевая терапия с модулированной интенсивностью (IMRT). Использование компьютеризированных линейных ускорителей позволяет контролировать интенсивность лучевого потока и обеспечивать получение дозы опухолью неправильной формы, избегая воздействия на здоровые ткани.

- Стереотаксическая лучевая терапия (SBRT). Опирается на предшествующие технологические достижения; основывается на прецизионном облучении очень высокими индивидуальными дозами радиации, поделенными на определенное количество сеансов. SBRT позволяет воздействовать на мелкие, с четкими контурами первичные и олигометастатические опухоли в любой части тела.

Лучевая терапия применяется не только в качестве самостоятельного метода лечения в онкологии. Обычно она используется как адъювантная терапия после хирургических операций или химиотерапии, когда их самостоятельное применение не представляется достаточным для излечения. Другим принципиально новым направлением лучевой терапии является ее использование в комплексе с химиотерапией — оно известно как химиолучевая терапия, поскольку имеющиеся у цитостатиков эффекты проявляются после воздействия излучения. Это касается местного применения химиотерапии [44].

completely eradicate cancer, even if few tumor cells survive, their nature gives them the ability to proliferate again, and cancer will reemerge, even though immunotherapy shows great promise to deal with this problem, the fact of the matter is that the approaches of this type of treatment are in the early stages and more clinical trials are needed for the incorporation of this treatment method [46–49]. To make matter worse, this survivability issue is amplified by the fact that tumors possess cytogenetically different clones that arise from the initial transformed cell after undergoing further genetic alterations, this heterogeneity results cancer cells behaving differently and vary widely in their response and sensitivity to radiation and to the different kinds of cytotoxic drugs, making clinical management difficult [19, 49].

Due to their genetic instability cancer cells can develop treatment resistance and it gets even worse as in a lot of cases it is a “multidrug resistance” even for drugs these cells have never been exposed to, this is correlated with the amplification of a part of the genome that contains a gene called *MDR1*. This gene codes for a plasma-membrane-bound transport ATPase, which, if overproduced, can prevent the intracellular accumulation of certain lipophilic drugs by pumping them out of the cell [49].

Another big reason and one of the most treatment failure causing properties of cancer is its metastatic nature. Metastasis renders almost all local therapies useless, and furthermore the ability to metastasize in a stealthy manner hinders the accuracy of diagnosis and the ability to determine the right treatment plan [50].

CONCLUSION

The search of cancer cures is very difficult but the situation is not entirely hopeless, our understanding of cancer increases by the second, and new technological advances are always on the horizon, one in particular carries with it a great promise to revolutionize cancer treatment field, as well as plethora of other biology and translational medicine: the CRISPR/CAS system (clustered regularly interspaced short palindromic repeats — CRISPR associated proteins).

This paper does not contain any studies involving animals or human participants performed by the authors.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Иммунотерапия. Хирургическое лечение, химио- и лучевая терапия имеют несколько общих характеристик, среди которых — широкое применение в онкологии и неспецифичность лечебного воздействия, напротив, иммунотерапия рака представляет собой неизменный пример прецизионной (персонализированной) онкологии. По сути, этот метод лечения можно определить как помощь иммунной системе или ее настройка для борьбы с раком. Идея использования иммунной системы для борьбы с раком возникла еще в XIX в., когда ученые отметили спонтанную регрессию опухолей после перенесенной поверхностной инфекции кожи; вновь эта идея возникла в XX в., но по-прежнему было трудно контролировать иммунные процессы и управлять ими. Уже в настоящее время, благодаря прогрессу в понимании механизмов иммунной защиты, в частности, способности врожденного иммунитета идентифицировать и затем элиминировать раковые клетки, а также благодаря развитию технологий, появилось направление, позволяющее повысить выживаемость и качество жизни пациентов онкологического профиля [45–47]. Иммунотерапия включает 4 подхода:

— Ингибирование контрольных точек иммунного ответа. Известно, что одним из основных способов, позволяющих раковым клеткам избежать уничтожения иммунной системой — это иммуносупрессия, связанная с повышением уровня регуляторных Т-лимфоцитов. Подход основан на ингибировании внутренних регуляторных механизмов иммунитета, что способствует повышению иммунного ответа на раковую инвазию.

— Цитокинотерапия: раковые клетки оказывают активирующее влияние на свое микроокружение (строму, кровеносные сосуды, иммунные клетки), что положительно сказывается на развитии опухоли и является обязательным условием опухолевой прогрессии и метастазирования. Основа этого процесса — согласованное сигнальное взаимодействие между опухолеассоциированными нейтрофилами (TANs), опухолеассоциированными макрофагами (TAMs), лимфоидными клетками врожденного иммунитета (ILCs), супрессорными клетками миелоидного происхождения (MDSCs), тучными клетками, Т-лимфоцитами и NK-клетками, продуцирующими различные факторы, такие как энзимы, хемокины и цитокины, которые способны стимулировать ангиогенез и служить драйверами опухолевой прогрессии. Данный терапевтический подход основан на прерывании описанного динамического

взаимодействия путем инъекции рассчитанной дозы цитокинов, чтобы стимулировать иммунную атаку и уничтожение опухолевых клеток [48].

— Клеточная терапия. Новый и достаточно перспективный подход. Основан на культивировании изолированных инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TILs), выделенных из имеющейся опухоли. Культивирование выполняется совместно с IL-2, с тем чтобы обеспечить рост и пролиферацию клеток *ex vivo*, для последующего введения субпопуляции делящихся клеток в очаг опухоли пациента. Большое количество TILs вводится пациенту, чтобы вызвать иммунный ответ *in vivo* — этот процесс получил название «адоптивный перенос Т-лимфоцитов» (АСТ). Несмотря на определенные успехи в применении этого подхода, следует отметить, что он эффективен при лечении не всех видов рака. Следствием этого стала разработка стратегий адоптивной иммунотерапии, предполагающих создание модифицированных пациент-специфичных Т-лимфоцитов с генетически модифицированными антигенными рецепторами, как нативными трансгенными рецепторами Т-клеток (TCRs), так и трансгенными химерными антигенными рецепторами (CARs). Суть этой технологии состоит в следующем: из-за дефектной презентации антигена либо действия других негативных факторов не все Т-лимфоциты способны распознавать опухолевые клетки. Поэтому у пациента извлекается часть Т-лимфоцитов и заново ему вводится, только уже в модифицированном виде, с трансгенными CARs, которые позволяют Т-лимфоциту точно распознавать опухолевые клетки. Кроме того, в рамках подхода к терапии с использованием Т-лимфоцитов с CARs предпринимаются попытки создания рецепторов (в новейших исследованиях — для NK-клеток, киллеров), благодаря синтетическим рецепторам преодолевающим биологические ограничения в распознавании антигенов, представленных главным комплексом гистосовместимости (МНС), клетками иммунной системы [48].

— Вакцинотерапия. Вакцинация против вирусов, потенциально приводящих к развитию опухолей, является превентивным мероприятием. Такие вакцины называют профилактическими. Но есть и более современное направление, в рамках которого разрабатываются вакцины, которые не предотвращают развитие опухолей, а стимулируют иммунный ответ. Действуя на мишени — опухолеспецифичные антигены (TSAs) и опухолеассоциированные антигены (TAAs), та-

кие вакцины вызывают иммунный ответ, позволяющий распознать и уничтожить раковые клетки. Другой перспективный подход предполагает активацию антирегуляторных Т-клеток, что позволит организму избежать иммуносупрессии, индуцируемой раковыми клетками, в микроокружении злокачественной опухоли [9, 48].

Причины неудач в конвенциональной терапии рака

Несмотря на продолжающиеся исследования в области терапии рака, технологический прогресс и усилия, предпринимаемые онкологами и общественностью, всё применяемое лечение при раке по-прежнему имеет самые низкие показатели эффективности в клинических испытаниях среди всех основных болезней. Не существует гарантии, что любой из известных методов терапии рака (хирургический, химио- или лучевая терапия) может полностью уничтожить все раковые клетки. Даже если после проведенного лечения выжила минимальная популяция злокачественных клеток, в силу своей природы они способны вновь начать пролиферацию, что приведет к рецидиву. Большие надежды возлагаются на революционное иммунотерапевтическое направление, но исследования в этой области находятся еще на начальной стадии, а разрабатываемые методы нуждаются в подтверждении результатов в ходе дальнейших клинических исследований [46, 47, 49]. Ситуация усугубляется еще и тем, что изначально трансформированная клетка имеет цитогенетически различное потомство (клоны), что объясняется последующими генетическими повреждениями. Такая гетерогенность популяции злокачественных клеток приводит к тому, что раковые клетки по-разному ведут себя, они значительно отличаются своим ответом и чувствительностью к лучевому воздействию и разным видам цитотоксических лекарств, что крайне осложняет терапию [19, 49].

Вследствие генетической нестабильности раковые клетки могут выработать резистентность к

проводимому лечению и, более того, в некоторых случаях развивается множественная лекарственная устойчивость, даже к лекарствам, с которыми эти клетки не встречались прежде. Этот феномен связан с амплификацией той части генома, в которой находится ген *MDR1*. Этот ген ответственен за механизм АТФ-зависимого трансмембранного переноса, который, при гиперэкспрессии Р-гликопротеина, кодируемого геном *MDR1*, выводит из клетки некоторые липофильные лекарственные средства, препятствуя их аккумуляции [49].

Другая важная причина, достаточно часто приводящая к неудачам в терапии рака, заключается в способности опухоли к метастазированию. Наличие метастазов делает почти все виды местного лечения бесполезными; более того, тенденция к латентному метастазированию препятствует точной постановке диагноза и не позволяет составить корректный план лечения [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поиск эффективного лечения против рака представляется крайне сложной, но, надеемся, не безнадежной задачей. Наши представления о природе рака и механизмах его развития постоянно расширяются, разрабатываются новые технологии, которые могут быть внедрены в клиническую практику. Одни из них связаны с прорывами в терапии, другие — с открытиями в молекулярной биологии и трансляционной медицине (речь идет о кластерной системе коротких палиндромных повторов (CRISPR) с CRISPR-ассоциированным белком 9 (Cas9) с регулярными интервалами как мощной платформе для редактирования генома, нарушений транскрипции, эпигенетической модуляции и визуализации генома).

Эта статья не содержит выполненных авторами исследований с участием животных или людей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cavenee W., White R. Anomalies génétiques et cancers // *Pour la Science*. 1995. Vol. 211. P. 60–68.
2. Paul S., Régulier E. Bases moléculaires de l'oncogénèse // *Ann. Biol. Clin.* 2001. Vol. 59. P. 393–402.
3. Favrot M.C. La cellule cancéreuse // *Rev. Prat.* 1997. Vol. 47. P. 1029–1036.
4. Diaz-Cano S.J. General morphological and biological features of neoplasms: integration of molecular findings // *Histopathology*. 2008. Vol. 53. P. 1–19.

REFERENCES

1. Cavenee W., White R. (1995). Anomalies génétiques et cancers. *Pour la Science*, 211, 60–68.
2. Paul S., Régulier E. (2001). Bases moléculaires de l'oncogénèse. *Ann. Biol. Clin.*, 59, 393–402.
3. Favrot M.C. (1997). La cellule cancéreuse. *Rev. Prat.*, 47, 1029–1036.
4. Diaz-Cano S.J. (2008). General morphological and biological features of neoplasms: integration of molecular findings. *Histopathology*, 53, 1–19.

5. Azzouz M.Y., Mimoune N., Kaidi R. Les Tumeurs Utérines Chez la Femme, Notions Classiques et Nouvelles. Presses Académiques Francophones, 2020.
6. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R. GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancer base No. 11 [Internet]. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France. 2013.
7. Scotté F., Colonna P., Andrieu J.-M. Cancérologie. Nouvelle édition. Paris: Ellipses, 2008.
8. Davies P.C., Lineweaver C. Cancer tumors as Metazoa 1.0: tapping genes of ancient ancestors // *Physical Biol.* 2011. Vol. 8 (1): 015001.
9. National Cancer Institute. About cancer. URL: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>. Дата обращения: 26.03.2021.
10. WHO. Cancer. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Дата обращения: 26.03.2021.
11. Gaspar T., Hagège D., Kevers C., Penel C. When plant teratomas turn into cancers in the absence of pathogens // *Physiologia Plantarum*. 1991. Vol. 83. P. 696–701.
12. Doonan J., Hunt T. Why don't plants get cancer? // *Nature*. 1996. Vol. 380 (6574). P. 481–482.
13. Rothschild B.M., Tanke D.H., Helbling M. Epidemiologic study of tumors in dinosaurs // *Naturwissenschaften*. 2003. Vol. 90 (11). P. 495–500.
14. Geoffrey C. The Cell: A Molecular Approach. 2nd ed., Sinauer Associates Inc., 2000.
15. Clarke B.B. Historical review of the causes of cancer // *World J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 7 (1). P. 54–86.
16. Tessitore A., Cicciarelli G., Del Vecchio F. et al. MicroRNAs in the DNA damage/repair network and cancer // *Int. J. Genom.* 2014: 820248.
17. Sibransky D. Emerging molecular markers of cancer // *Nat. Rev. Cancer*. 2002. Vol. 2 (3). P. 210–219.
18. Stratton M., Campbell P., Futreal P. The cancer genome // *Nature*. 2009. Vol. 458 (7239). P. 719–724.
19. Croce C.M. Oncogenes and cancer // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358 (5). P. 502–511.
20. Sarkar S., Horn G., Moulton K. et al. Cancer development, progression, and therapy: an epigenetic overview // *Int. J. Mol. Sci.* 2013. Vol. 14 (10). P. 21087–21113.
21. Levine A., Momand J., Finlay C. The p53 tumour suppressor gene // *Nature*. 1991. Vol. 351 (6326). P. 453–456.
22. Peng Y., Croce C. The role of MicroRNAs in human cancer // *Sign. Transduct. Targ. Ther.* 2016. Vol. 1: 15004.
23. Buder T., Deutsch A., Klink B., Voss-Böhme A. Patterns of tumor progression predict small and tissue-specific tumor-originating niches // *Front. Oncol.* 2019. Vol. 8: 668.
24. Egeblad M., Nakasone E.S., Werb Z. Tumors as organs: complex tissues that interface with the entire organism // *Develop. Cell*. 2010. Vol. 18 (6). P. 884–901.
25. Siddiqui I., Sanna V., Ahmad N., Sechi M., Mukhtar H. Resveratrol nanoformulation for cancer prevention and therapy // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2015. Vol. 1348 (1). P. 20–31.
26. Seyfried T.N., Huysentruyt L.C. On the origin of cancer metastasis // *Crit. Rev. Oncogen.* 2013. Vol. 18 (1–2). P. 43–73.
27. Qian C.-N., Mei Y., Zhang J. Cancer metastasis: issues and challenges // *Chin. J. Cancer*. 2017. Vol. 36 (1): 38.
5. Azzouz M.Y., Mimoune N., Kaidi R. (2020). *Les Tumeurs Utérines Chez la Femme, Notions Classiques et Nouvelles*. Presses Académiques Francophones.
6. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R. (2013). GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancer base No. 11 [Internet]. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France.
7. Scotté F., Colonna P., Andrieu J.-M. (2008). *Cancérologie*. Nouvelle édition. Paris: Ellipses.
8. Davies P.C., Lineweaver C. (2011). Cancer tumors as Metazoa 1.0: tapping genes of ancient ancestors. *Physic. Biol.*, 8 (1), 015001.
9. National Cancer Institute. About cancer (2015). Retrieved on March 26, 2021 from <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>.
10. WHO. Cancer (2018). Retrieved on March 26, 2021 from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
11. Gaspar T., Hagège D., Kevers C., Penel C. (1991). When plant teratomas turn into cancers in the absence of pathogens. *Physiologia Plantarum*, 83, 696–701.
12. Doonan J., Hunt T. (1996). Why don't plants get cancer? *Nature*, 380 (6574), 481–482.
13. Rothschild B.M., Tanke D.H., Helbling M. (2003). Epidemiologic study of tumors in dinosaurs. *Naturwissenschaften*, 90 (11), 495–500.
14. Geoffrey C. (2000). *The Cell: A Molecular Approach*. 2nd ed., Sinauer Associates Inc.
15. Clarke B.B. (2016). Historical review of the causes of cancer. *World J. Clin. Oncol.*, 7 (1), 54–86.
16. Tessitore A., Cicciarelli G., Del Vecchio F. et al. (2014). MicroRNAs in the DNA damage/repair network and cancer. *Int. J. Genom.*, 820248.
17. David S. (2002). Emerging molecular markers of cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 2 (3), 210–219.
18. Stratton M., Campbell P., Futreal P. (2009). The cancer genome. *Nature*, 458 (7239), 719–724.
19. Croce C.M. (2008). Oncogenes and cancer. *N. Engl. J. Med.*, 358 (5), 502–511.
20. Sarkar S., Horn G., Moulton K. et al. (2013). Cancer development, progression, and therapy: an epigenetic overview. *Int. J. Mol. Sci.*, 14 (10), 21087–21113.
21. Levine A., Momand J., Finlay C. (1991). The p53 tumour suppressor gene. *Nature*, 351 (6326), 453–456.
22. Peng Y., Croce C. (2016). The role of MicroRNAs in human cancer. *Sign. Transduct. Targ. Ther.*, 1, 15004.
23. Buder T., Deutsch A., Klink B. et al. (2019). Patterns of tumor progression predict small and tissue-specific tumor-originating niches. *Front. Oncol.*, 8, 668.
24. Egeblad M., Nakasone E.S., Werb Z. (2010). Tumors as organs: complex tissues that interface with the entire organism. *Develop. Cell*, 18 (6), 884–901.
25. Siddiqui I., Sanna V., Ahmad N., Sechi M. (2015). Resveratrol nanoformulation for cancer prevention and therapy. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1348 (1), 20–31.
26. Seyfried T.N., Huysentruyt L.C. (2013). On the origin of cancer metastasis. *Crit. Rev. Oncogen.*, 18 (1–2), 43–73.
27. Qian C.-N., Mei Y., Zhang J. (2017). Cancer metastasis: issues and challenges. *Chin. J. Cancer*, 36 (1), 38.
28. Fares J., Fares M.Y., Khachfe H.H., Salhab H.A., Fares Y. (2020). Molecular principles of metastasis: a hall-

28. Fares J., Fares M.Y., Khachfe H.H., Salhab H.A., Fares Y. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited // *Sign. Transduct. Targ. Ther.* 2020. Vol. 5 (1): 28.
29. Wang R.-A., Lu Y.-Y., Fan D.-M. Reasons for cancer metastasis: A holistic perspective // *Mol. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 3 (6). P. 1199–1202.
30. Bakhom S.F., Ngo B., Laughney A.M. et al. Chromosomal instability drives metastasis through a cytosolic DNA response // *Nature*. 2018. Vol. 553 (7689). P. 467–472.
31. Vinay D.S., Ryan E.P., Pawelec G. et al. Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies // *Semin. Cancer Biol.* 2015. Vol. 35. P. S185–S198.
32. Gonzalez H., Hagerling C., Werb Z. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression // *Genes Dev.* 2018. Vol. 32 (19–20), 1267–1284.
33. Brown T. *Genomes*. 2nd ed. London: Oxford: Wiley-Liss, 2002.
34. Ucker D.S., Levine J.S. Exploitation of apoptotic regulation in cancer // *Front. Immunol.* 2018. Vol. 9: 241.
35. National Cancer Institute. How Cancer Is Diagnosed (2019). Retrieved on March 26, 2021 from <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis>. Дата обращения: 26.03.2021.
36. Ziv E., Durack J.C., Solomon S.B. The importance of biopsy in the era of molecular medicine // *Cancer J.* 2016. Vol. 22 (6). P. 418–422.
37. Marshall D., Laberge J.M., Firetag B., Miller T., Kerlan R.K. The changing face of percutaneous image-guided biopsy: molecular profiling and genomic analysis in current practice // *J. Vasc. Interv. Radiology*. 2013. Vol. 24 (8). P. 1094–1103.
38. Palmirotta R., Lovero D., Cafforio P. et al. Liquid biopsy of cancer: a multimodal diagnostic tool in clinical oncology // *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2018. Vol. 10. P. 1–24.
39. Alix-Panabières C. The future of liquid biopsy // *Nature*. 2020. Vol. 579 (7800): S9.
40. Brierley J., Gospodarowicz M., O'Sullivan B. The principles of cancer staging // *eCancer*. 2016. Vol. 10: ed61.
41. Arruebo M., Vilaboa N., Sáez-Gutierrez B. et al. Assessment of the evolution of cancer treatment therapies // *Cancers*. 2011. Vol. 3 (3). P. 3279–3330.
42. Falzone L., Salomone S., Libra M. Evolution of cancer pharmacological treatments at the turn of the third millennium // *Front. Pharmacol.* 2018. Vol. 9: 1300.
43. Baskar R., Lee K.A., Yeo R., Yeoh K.-W. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions // *Int. J. Med. Sci.* 2012. Vol. 9 (3). P. 193–199.
44. Jaffray D.A., Gospodarowicz M. K. Radiation therapy for cancer // *Cancer: Disease Control Priorities*. 3rd ed. / eds. by H. Gelband et al. Washington, DC: The International Bank for Reconstruction and Development, 2015. Vol. 3.
45. Liu M., Guo F. Recent updates on cancer immunotherapy // *Prec. Clin. Med.* 2018. Vol. 1 (2). P. 65–74.
46. Waldman A.D., Fritz J.M., Lenardo M.J. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice // *Nature Rev. Immunol.* 2020. Vol. 20 (11). P. 651–668.
- mark of cancer revisited. *Sign. Transduct. Targ. Ther.*, 5 (1), 28.
29. Wang R.-A., Lu Y.-Y., Fan D.-M. (2015). Reasons for cancer metastasis: A holistic perspective. *Mol. Clin. Oncol.*, 3 (6), 1199–1202.
30. Bakhom S.F., Ngo B., Laughney A.M. et al. (2018). Chromosomal instability drives metastasis through a cytosolic DNA response. *Nature*, 553 (7689), 467–472.
31. Vinay D.S., Ryan E.P., Pawelec G. et al. (2015). Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin. Cancer Biol.*, 35, S185–S198.
32. Gonzalez H., Hagerling C., Werb Z. (2018). Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. *Genes Dev.*, 32 (19–20), 1267–1284.
33. Brown T. (2002). *Genomes*. 2nd ed. London: Oxford: Wiley-Liss.
34. Ucker D.S., Levine J.S. (2018). Exploitation of apoptotic regulation in cancer. *Front. Immunol.*, 9, 241.
35. National Cancer Institute. How Cancer Is Diagnosed (2019). Retrieved on March 26, 2021 from <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis>.
36. Ziv E., Durack J.C., Solomon S.B. (2016). The importance of biopsy in the era of molecular medicine. *Cancer J.*, 22 (6), 418–422.
37. Marshall D., Laberge J.M., Firetag B., Miller T., Kerlan R.K. (2013). The changing face of percutaneous image-guided biopsy: molecular profiling and genomic analysis in current practice. *J. Vasc. Interv. Radiology*, 24 (8), 1094–1103.
38. Palmirotta R., Lovero D., Cafforio P. et al. (2018). Liquid biopsy of cancer: a multimodal diagnostic tool in clinical oncology. *Ther. Adv. Med. Oncol.*, 10, 1–24.
39. Alix-Panabières C. (2020). The future of liquid biopsy. *Nature*, 579 (7800), S9.
40. Brierley J., Gospodarowicz M., O'Sullivan B. (2016). The principles of cancer staging. *eCancer*, 10, ed61.
41. Arruebo M., Vilaboa N., Sáez-Gutierrez B. et al. (2011). Assessment of the evolution of cancer treatment therapies. *Cancers*, 3 (3), 3279–3330.
42. Falzone L., Salomone S., Libra M. (2018). Evolution of cancer pharmacological treatments at the turn of the third millennium. *Front. Pharmacol.*, 9, 1300.
43. Baskar R., Lee K.A., Yeo R., Yeoh K.W. (2012). Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *Int. J. Med. Sci.*, 9 (3), 193–199.
44. Jaffray D.A., Gospodarowicz M. K. Radiation therapy for cancer. In Gelband H. et al. (eds.) (2015). *Cancer: Disease Control Priorities*. 3rd ed. Washington, DC: The International Bank for Reconstruction and Development, 3.
45. Liu M., Guo F. (2018). Recent updates on cancer immunotherapy. *Prec. Clin. Med.*, 1 (2), 65–74.
46. Waldman A.D., Fritz J.M., Lenardo M.J. (2020). A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nature Rev. Immunol.*, 20 (11), 651–668.
47. Esfahani K., Roudaia L., Buhlaiga N. et al. (2020). A review of cancer immunotherapy: from the past, to the present, to the future. *Current Oncol.*, 27 (2), S87–S97.

47. Esfahani K., Roudaia L., Buhlaiga N. et al. A review of cancer immunotherapy: from the past, to the present, to the future // *Current Oncol.* 2020. Vol. 27 (2). P. S87–S97.
48. Christofi T., Baritaki S., Falzone L., Libra M., Zaravinos A. Current perspectives in cancer immunotherapy // *eCancer.* 2019. Vol. 11 (10): 1472.
49. Alberts B., Johnson A., Lewis J. et al. *Molecular Biology of the Cell.* 4th ed. New York: Garland Science, 2002.
50. Chakraborty S., Rahman T. The difficulties in cancer treatment // *eCancer.* 2012. Vol. 6: ed16.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мимун Нура — Ph.D., H.D.R., доцент, старший преподаватель Национальной высшей школы ветеринарии (г. Алжир, Алжир); научный сотрудник лаборатории биотехнологий репродукции животных Института ветеринарии (Университет Блidy 1) (Алжир).

Баху Мухамед Вайль — д-р ветеринарии, магистр Национальной высшей школы ветеринарии (г. Алжир, Алжир).

Букхекем Саид — Ph.D., H.D.R., доцент, старший преподаватель Национального института ветеринарии (г. Эль-Хруб, вилайет Константина, Алжир).

Маруф Нуфель Уайль — д-р ветеринарии, магистр Национальной высшей школы ветеринарии (г. Алжир, Алжир).

Келеф Джамель — Ph.D., H.D.R., профессор Национальной высшей школы ветеринарии (г. Алжир, Алжир).

Каиди Рашид — Ph.D., H.D.R., профессор Института ветеринарии (Университет Блidy 1, Алжир).

Образец цитирования: Мимун Н., Баху М.В., Букхекем С., Маруф Н.О., Келеф Д., Каиди Р. Рак (краткий обзор) // *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2021. № 2. С. 77–103.

48. Christofi T., Baritaki S., Falzone L., Libra M., Zaravinos A. (2019). Current perspectives in cancer immunotherapy. *Cancers*, 11 (10), 1472.
49. Alberts B., Johnson A., Lewis J. et al. (2002). *Molecular Biology of the Cell.* 4th ed. New York: Garland Science.
50. Chakraborty S., Rahman T. (2012). The difficulties in cancer treatment. *eCancer.* 6, ed16.

ABOUT THE AUTHORS

Mimoun Nora — Ph.D., H.D.R., Senior Lecturer, Associate Professor, National High School of Veterinary Medicine (Algiers, Algeria); Permanent Researcher, Laboratory of Biotechnologies related to Animal Reproduction, Institute of Veterinary Sciences, University of Blida 1 (Algeria).

Bahouh Mohamed Wail — D.V.M., M.S., National High School of Veterinary Medicine (Algiers, Algeria).

Boukhechem Said — Ph.D., H.D.R., Senior Lecturer, Associate Professor, National Institute of Veterinary Medicine (El-Khroub, Constantine, Algeria).

Marouf Noufel Ouail — D.V.M., M.S., National High School of Veterinary Medicine (Algiers, Algeria).

Khelef Djamel — Ph.D., H.D.R., Full Professor, National High School of Veterinary Medicine (Algiers, Algeria).

Kaidi Rachid — Ph.D., H.D.R., Full Professor, Institute of Veterinary Sciences, University of Blida 1 (Algeria).

Citation example: Mimoun N., Bahouh M.W., Boukhechem S., Marouf N.O., Khelef D., Kaidi R. (2021). Cancer at a glance. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 77–103.