

ЛИТОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ НАУК О ЗДОРОВЬЕ

УТВЕРЖДЕНО  
Постановлением сената Каунасского  
медицинского университета  
№ \_\_\_\_\_ от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 200\_ г.

**БИОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ, НОВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ,  
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ**

**ДОКТОРАНТСКАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ПРЕДМЕТНАЯ ПРОГРАММА**

Координатор предметной программы:

***ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ КЛИНИКА КМУ, проф. д-р ЭЛОНА ЮОЗАЙТИТЕ***

Название подразделения, должность, педагогическое звание, ученая степен, имя, фамилия руководителя

\_\_\_\_\_   
подпись

Подразделения, участвующие в предметной программе:

***Онкологическая клиника, проф. д-р ЭЛОНА ЮОЗАЙТИТЕ***

Название подразделения, педагогическое звание, ученая степен, имя, фамилия руководителя

\_\_\_\_\_   
подпись

Каунас, 2007

**Данные о предметной программе**

Научная область	Биомедицинские науки
-----------------	----------------------

Научное направление (код)	Медицина - 07В
Название предмета	Биология рака, новые методы диагностики и лечения, биологическая терапия
Объем программы	160 час. (4 кредита)
Лекции	40 час.
Семинары	40 час.
Самостоятельная работа	80 час.

### Группа подготовки предметной программы

Порядк. №	Педагогическое звание, имя, фамилия	Должность	Телефон (рабочий)	Адрес электронной почты
1	Проф. Элона Юозайтите	Руководитель онкологической клиники	327125	<a href="mailto:elona.juozaityte@kmuk.lt">elona.juozaityte@kmuk.lt</a>

### Описание предметной программы

#### 1. Потребность в образовательной предметной программе.

Открытия в области молекулярной биологии создают предпосылки для ранней диагностики онкологических болезней, для оценки прогностических и предикативных факторов, оптимизации лечения. Молекулярные исследования применяются в различных областях клинической медицины. Вехи медицины будущего – это регенеративная медицина и применяемое в соответствии с генотипом каждого пациента или в соответствии с изменением его генотипа индивидуализированное лечение. Рак – это генетическое заболевание соматических клеток. Его вызывают мутации разных генов (проонкогенов, тумор-супрессорных генов, генов репарации ДНК) и комбинации мутаций разных генов. Генетические различия больных, различные комбинации мутаций генов, образующиеся в процессе развития опухоли, клоны клеток с различными изменениями обуславливают течение болезни и прогнозы в отношении пациента. Биологическая терапия – новое направление в развитии онкологической науки, которое основано на достижениях в области молекулярной биологии. Активное развитие анализа биологических маркеров, необходимое для неинвазивной ранней диагностики рака, является важным фактором индивидуализации основанного на биологических особенностях лечения. Перспектива на будущее – после генетических исследований будут создаваться лекарства нового типа, нацеленные на определенные молекулярные, обусловленные мутировавшими генами, биомаркеры. При быстроразвивающейся онкологической науке, внедрении новшеств в клиническую практику полезно обобщить накопленные в области биологии опухолей знания и стимулировать интерес к новейшим методам диагностики и лечения рака, основанным на открытиях в молекулярной биологии. Программа предназначена для докторантов различных специальностей, исследующих в научных трудах проблемы онкологии.

2. Цели образовательной предметной программы – предоставление систематизированных знаний в области биологии опухолей, основанных на достижениях молекулярной биологии изменениях в диагностике и лечении, роли биологической терапии в лечении онкологических заболеваний, а также развитие умения применять и анализировать молекулярные методы диагностики и лечения указанных заболеваний.

3. Структура, содержание образовательной предметной программы и учебные методы  
Предметная программа рассчитана на 160 часов занятий, из которых:

- 3.1. 40 часов составляют лекции, во время которых докторантам предоставляются теоретические знания;
- 3.2. 40 часов составляют семинары, во время которых докторанты вместе с преподавателем обсуждают проблемы, применяют полученные знания на практике и в научной деятельности;
- 3.3. 80 часов составляет самостоятельная работа, направленная на приобретение практических навыков, изучение рекомендуемой литературы, применение полученных знаний в научной работе.

#### Содержание образовательной предметной программы

Докторанты получают основанные на достижениях молекулярной биологии знания в области онкологии в целях понимания особенностей патогенеза опухолей, а также особенностей лечения, основанного на биологических маркерах для ранней диагностики рака и на биологических свойствах опухоли. Анализируются достижения молекулярной биологии и генетики, их применение в клинической практике и их перспективы в онкологии. Докторанты знакомятся со связанными с развитием молекулярной биологии и генетической науки новшествами в диагностике и лечении опухолей различной локализации. Исследуется таргетная терапия, ангиогенез в опухолях и его подавление, механизм резистентности к лечению, приобретаются знания по радиобиологии. При изучении предусмотренных программой тем докторанты слушают лекции по теории, во время которых излагаются систематизированные знания. Во время семинаров обсуждаются актуальные вопросы по теме, проходят дискуссии, приобретенные знания применяются на практике и в научной деятельности. Самостоятельная работа предназначена для получения практических навыков, изучения рекомендуемой литературы, для применения полученных знаний в научной работе. Приобретаемые знания и способности: молекулярная основа патогенеза онкологических заболеваний, основанные на достижениях молекулярной биологии методы диагностики и лечения, биологическая терапия.

#### Учебные методы

Лекции (40 час.), семинары (40 час.), консультации (6 час.), самостоятельная работа студентов (70 час.), экзамен (4 час.).

### ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Порядк. №	Название лекции	Продолжительность	Преподаватель
1.	<b>Гены опухолевой супрессии и онкогены.</b> <i>Гены-привратники (gatekeeper genes), контролирующие рост клеток, пролиферацию, апоптоз и дифференциацию (полипоз кишечника, ретинобластома, неврофиброматоз). Белок p53. Гены-смотрители (caretaker genes), поддерживающие стабильность генома (BRCA, нарушения репарации ДНК).</i>	2 часа	Проф. хаб. д-р А. Синкус
2.	<b>Культура клеток.</b> <i>Контактное подавление. Бластическая трансформация. Иммуортализация клеток. Изменения хромосом в раковых клетках.</i>	2 часа	Проф. хаб. д-р А. Синкус
3.	<b>Этиопатогенез рака. Вызывающие рак физические, химические, биологические, генетические факторы. Теории развития рака.</b> <i>Вызывающие рак факторы окружающей среды, профессиональной деятельности, инфекционные, ятрогенные факторы.</i>	2 часа	Лектор д-р Р. Янчяускене

	<i>Теория иммунного надзора за развитием рака. Теория опухолевого клона. Модель постепенного накопления соматических мутаций. Тумор-супрессорные гены. Значение проекта человеческого генома.</i>		
4.	<b>Основы клинической радиобиологии.</b> <i>Понимание процессов, происходящих во время лучевой терапии в опухоли и в здоровых тканях. Индукция лучевого поражения, лучевое поражение ДНК, методы определения поражения ДНК, абберации хромосом, гибель клетки, понятие радиочувствительности. Оценка влияния параметров ионизирующего излучения (величины дозы, времени воздействия и др.) на ткани, клетки, молекулы. Прогнозирование чувствительности опухолей и здоровых тканей к ионизирующему излучению.</i>	2 часа	Доц. д-р А. Инчюра
5.	<b>Ангиогенез опухолей</b> <i>Значение ангиогенеза на разных этапах развития опухолей. Подавляющие и стимулирующие ангиогенез факторы. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), его клиническое значение при лечении рака ободочной и прямой кишок, груди, легких, почек.</i>	2 часа	Лектор д-р Р. Янчяускене
6.	<b>Молекулярная таргетная терапия</b> <i>Значение биологической характеристики опухоли для прогноза и выбора системного лечения. Молекулярные основы таргетной терапии, ее виды, механизмы воздействия, сочетания с цитостатиками, прогнозирование эффекта лечения, побочные действия.</i>	2 часа	Лектор д-р Р. Янчяускене
7.	<b>Механизмы комбинированного действия радиотерапии и химиотерапии.</b> <i>Биологические основы сочетанного химиолучевого лечения. Ингибиторы EGFR – модуляторы ответа на радиотерапию. Сочетание биологической терапии с лучевым лечением – перспективы будущего. Связь особенностей ангиогенеза опухоли с эффективностью радиотерапии. Химическая радиопротекция.</i>	2 часа	Доц. д-р А. Инчюра
8.	<b>Линейно-квадратичная модель.</b> <i>Метод линейно-квадратичного расчета и фракционирования биологической эквивалентной дозы, обоснование данного метода теорией выживаемости клеток, математическое объяснение, значения <math>\alpha/\beta</math>, их надежность и практическое использование, основанная на линейно-квадратичной модели формула изоэффекта, расчет толеранции тканей при помощи</i>	2 часа	Доц. д-р А. Инчюра

	<i>формулы BED (биологической эквивалентной дозы), значение неполного восстановления тканей после лучевого поражения. Обоснование гипофракционной, гиперфракционной радиотерапии и ускоренного фракционирования радиотерапии с помощью линейно-квадратичного метода.</i>		
9.	<b>Канцерогенез шейки матки и связь с ВПЧ.</b> <i>ВПЧ-инфекция – важный фактор развития рака. Результаты молекулярных исследований трансформаций клеток шейки матки при наличии ВПЧ-инфекции. Влияние инфекции ВПЧ на экспрессию белка. Вакцины от рака, их значение в предупреждении рака.</i>	2 часа	Доц. д-р А. Инчюра
10	<b>Особенности диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей</b> <i>Диффузная нейроэндокринная система. Эпидемиология, этиопатогенез, классификации нейроэндокринных опухолей, прогностические факторы, принципы диагностики и лечения, прогноз.</i>	2 часа	Лектор д-р Р. Янчяускене
11	<b>Биологическая терапия в лечении рака почек</b> <i>Значение иммунотерапии и подавления ангиогенеза. Прогностические факторы рака почек. Выбор лечения с учетом прогностических групп.</i>	2 часа	Лектор д-р Р. Янчяускене
12.	<b>Иммунотерапия опухолей</b> <i>Основы иммунологии опухолей. Основные механизмы действия иммунотерапии опухолей. Интерфероны, интерлейкины. Противораковые вакцины. Иммунотоксины. Радиоиммунотерапия. Иммунотерапия Т-клеток. Применение, эффективность, побочное действие иммунотерапии опухолей.</i>	2 часа	Лектор д-р Р. Янчяускене
13.	<b>Генетическая предрасположенность к раку груди, факторы риска</b> <i>Факторы риска развития рака груди. Значение определения мутаций BRCA1 и BRCA2 для ранней диагностики рака груди, влияние мутаций других генов на развитие рака груди. Распространение генетической предрасположенности к заболеванию раком груди, профилактические мероприятия для бессимптомной популяции носителей, особенности лечения больных раком груди и прогноза.</i>	2 часа	Проф. д-р Э. Юозайтите
14.	<b>Применение генетических исследований при диагностике рака груди</b> <i>Генетические маркеры рака груди: рецепторы стероидных гормонов, HER2/неи,</i>	2 часа	Проф. д-р Э. Юозайтите

	<i>методы их определения. Молекулярные диагностические маркеры будущего. Молекулярное стадирование заболевания. Важность генетических маркеров для диагностики и классификации рака груди.</i>		
15.	<b>Значение прогностических и предикативных факторов для выбора и прогноза системного лечения заболевания.</b> <i>Современная стратегия комплексного лечения рака груди. Зависимость выбора системного лечения от молекулярных маркеров, их прогностическая и предикативная значимость.</i>	2 часа	Проф. д-р Э. Юозайтите
16.	<b>Моноклональные антитела в лечении рака груди – данные клинических исследований</b> <i>Моноклональные анти-HER-2-антитела – новая биологическая терапия рака груди. Данные клинических исследований, применение на практике, наиболее эффективные сочетания с химиотерапией, побочное действие.</i>	2 часа	Проф. д-р Э. Юозайтите
17.	<b>Роль ингибиторов ангиогенеза в лечении рака груди</b> <i>Ангиогенез опухоли. Семейство VEGF-рецепторов. Ингибиторы ангиогенеза. Клинические исследования, обосновывающие выбор лечения и их пользу.</i>	2 часа	Проф. д-р Э. Юозайтите
18.	<b>Лечение рака ободочной и прямой кишки с применением ингибиторов ангиогенеза рака</b> <i>Значение ингибиторов ангиогенеза при назначении адъювантного лечения метастазированного рака ободочной и прямой кишок. Самые эффективные комбинации химиотерапии и ингибиторов ангиогенеза для лечения рака ободочной и прямой кишок. Побочное действие ингибиторов ангиогенеза.</i>	2 часа	Лектор д-р Р. Янчяускене
19.	<b>Значение определения рецептора эпидермального фактора роста в современном лечении опухолей</b> <i>Сегмент рецепторов семейства ErbB – трансмембранных гликопротеинов, их прогностическая и предикативная значимость.</i>	2 часа	Лектор д-р Р. Янчяускене
20.	<b>Механизмы лекарственной резистентности опухолей</b> <i>Основные механизмы резистентности; ген MDR – Р-гликопротеин, мутации топоизомераз, ферменты метаболизма лекарственных средств, взаимодействие и распределение лекарств в клетках, нарушения апоптоза. Механизмы терапии резистентности к противоопухолевым</i>	2 часа	Лектор д-р Р. Янчяускене

	<i>препаратам, механизмы их действия: сочетание противоопухолевых препаратов, ингибиторы Р-гликопротеинов, ингибиторы протеинкиназ, клеточная генная иммунотерапия.</i>		
--	---	--	--

### ТЕОРЕТИКО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Порядк. №	Название темы семинара	Продолжительность	Преподаватель
1.	Применение достижений молекулярной биологии и генетики в клинической практике и их перспектива в онкологии.	2 часа	Проф. д-р Э. Юозайтите
2.	Информативность современных методов исследования в диагностике рака и в дифференциальной диагностике.	2 часа	Доц. д-р Д. Скорупскене
3.	Важность анализа прогностических и предикативных молекулярных маркеров при выборе лечения онкозаболеваний.	2 часа	Проф. д-р Э. Юозайтите
4.	Маркеры опухоли – их информативность, специфичность.	2 часа	Лектор д-р Р. Янчяускене
5.	Интерпретация и согласование с клинической ситуацией данных патологических, лабораторных и генетических исследований.	2 часа	Доц. д-р Д. Скорупскене
6.	Молекулярные механизмы метастазирования.	2 часа	Доц. д-р Д. Скорупскене
7.	Индивидуальная предрасположенность к раковым заболеваниям.	2 часа	Доц. д-р Д. Скорупскене
8.	Оценка канцерогенного риска.	2 часа	Доц. д-р Д. Скорупскене
9.	Биологические маркеры в профилактике рака.	2 часа	Доц. д-р Д. Скорупскене
10.	Противораковые вакцины, их значение в предупреждении рака.	2 часа	Доц. д-р А. Инчюра
11.	Механизмы действия основных противораковых лекарственных препаратов, их клинические показания, побочное действие.	2 часа	Лектор д-р Р. Янчяускене
12.	Моноклональные антитела. Механизм действия. Применение в клинической практике.	2 часа	Лектор д-р Р. Янчяускене
13.	Подавление сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) – важный фактор в лечении рака.	2 часа	Лектор д-р Р. Янчяускене
14.	Обобщение данных новых исследований при внедрении в клиническую практику биотерапии опухолей.	2 часа	Лектор д-р Р. Янчяускене
15.	Влияние гипоксии и реоксигенации на эффективность лучевой терапии.	2 часа	Доц. д-р А. Инчюра
16.	Модели гибели клеток под воздействием ионизирующего излучения. Молекулярный механизм поражения клетки ионизирующим излучением.	2 часа	Доц. д-р А. Инчюра
17.	Особенности радиобиологии здоровых	2 часа	Доц. д-р А. Инчюра

	тканей и опухолей. Клоногенные клетки, концепция выживания клеток.		
18.	Биологические основы гормонального лечения.	2 часа	Лектор д-р Р. Янчяускене
19.	Анализ механизмов действия иммунотерапии рака.	2 часа	Лектор д-р Р. Янчяускене
20.	Биоэтика. Правовые аспекты. Затраты на новые методы лечения. Соотношение польза-цена. Принципы фармакоэкономики.	2 часа	Лектор д-р Р. Янчяускене

### САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА

На самостоятельную работу выделено 80 часов. Во время данной работы докторанты изучают литературу, получают определенные навыки практической работы, решают клинические проблемы, применяют полученные знания в своей научной работе, готовят реферат или статью по теме изучаемого предмета.

#### 4. Преподаватели – список предполагаемых преподавателей

4.1. Преподающие по предметной программе профессора или старшие научные сотрудники:

А. Синкус, проф. хаб. д-р, биолог

Э. Юозайтите, проф. д-р, онколог-радиотерапевт

4.2. Преподающие по предметной программе доценты:

А. Инчюра, доц. д-р, онколог-радиотерапевт

Д. Скорупскене, доц. д-р, онколог-радиотерапевт

4.3. Другие преподаватели по предметной программе:

Р. Янчяускене, д-р лектор, онколог-химиотерапевт

#### 5. Методическое обеспечение предметной программы

##### Рекомендуемая литература

Порядк. №	Название публикации	Автор публикации	Издательство и год издания
1.	Kancerogenezė ir vėžio biologija	L Griciūtė ir D. Adomaitienė	1998, Leidybos centras
2.	Genetika	V. Rančelis	2000, Lietuvos Mokslų akademijos leidykla
2	Krūties vėžys	E. Juozaitytė, E.B. Juodžbalienė, A. Boguševičius, kt.	2004 Vaistų žinios
4	Gimdos kaklelio vėžio profilaktikos aktualijos	J. Didžiapetrienė, S. Uleckienė, K. Valuckas, kt.,	2005, Lietuvos Mokslų akademijos leidykla
5.	Piktybinių navikų spindulinė terapija.	E. Juozaitytė, A. Inčiūra, D. Norkus.	2003, Vilnius: Vaistų žinios.
6.	Piktybinių navikų chemoterapija.	E. B. Juodžbalienė.	2005, Vilnius: Vaizdinė dizaino idėja.
7.	Virškinamojo trakto neuroendokrininiai navikai – diagnostikos ir gydymo gairės	R. Jančiauskienė, D. Jančiauskas, E. Juozaitytė	2007, Kaunas
8.	Cancer management: a multidisciplinary approach	R. Pazdur, L.R. Coia, W. J Hoskins	2003, The oncology group
9.	Cancer. Principles & practice of oncology.	Ed. Devita V.T., Hellman S., Rosenberg S.a.	2005, Lippincott Williams & Williams



10	Clinical oncology	M.D. Abeloff, J.O. Armitage, J.E. Niederhuber et all	2004, Elsevier Inc.
11.	Genetics for Oncologists	F. Laloo; E. Hatchwell.	2002, Remedica
12.	Molecular Diagnostics: A Training and Study Guide	G. Tsongalis, W.B. Coleman.	2002, AACCC Press
13.	World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System.	Hamilton SR, Aaltonen LA	IARC Press, Lyon, 2000
14.	World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs.	Tavassoli FA, Devilee P	IARC Press, Lyon, 2003
15.	Genetics in Oncology Practice: Cancer Risk Assessment	A. Strauss Tranin	Oncology Nursing Society, 2002
16.	Molecular Biology in Cellular Pathology	J. Crocker; P.G. Murray.	2003, Wiley
17	Basic Clinical Radiobiology	Steel G.G	1997 London: Arnold press
18.	Principles and practice of radiation oncology.	Perez CA, Brady LW	2000, Philadelphia: Lippincott Raven press
19.	Seminars in oncology	J.W. Yarbro, M.J. Mastrangelo	2007, W.B. Saunders
20.	Seminars in radiation oncology	J.E.Tepper	2007, W.B. Saunders

#### 6. Оценка

**Суммарный балл:** 100 % балла составляют: работа в аудитории 40 % + самостоятельная работа 30% + итоговая проверка в области теории и практики 30%. Заключительная экзаменационная часть состоит из 3 теоретических вопросов в письменной форме и практической части.