

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра патологической физиологии

И. А. АТАМАНЕНКО, И. В. МИХАЙЛОВ

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

**Учебно-методическое пособие
для студентов 3 курса медицинских вузов**

**Гомель
ГоГМУ
2008**

УДК 616-092:616-006

ББК 52.5+54.1

А 92

Авторы:

И. А. Атаманенко, И. В. Михайлов

Рецензент

заведующий кафедрой онкологии
с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии
доктор медицинских наук, доцент *В. Н. Беляковский*

Атаманенко, И. А.

А 92 Патолофизиология опухолевого роста: учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса медицинских вузов / И. А. Атаманенко, И. В. Михайлов. — Гомель : Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», 2008. — 40 с.

ISBN 978-985-506-132-9

Предназначено для студентов 3-го курса медицинских вузов. В данном пособии широко изложены вопросы этиологии и патогенеза опухолей, подробно охарактеризованы канцерогены различной природы, этапы канцерогенеза, метастазирование, рецидивирование, опухолевая прогрессия. Дана сравнительная характеристика доброкачественных и злокачественных опухолей. Подробно изложены взаимоотношения опухоли и организма. Принципы профилактики и терапии, а также особенности диагностики опухолей различной локализации, алгоритм постановки диагноза онкологическому больному даны в доступной ознакомительной форме.

Утверждено и рекомендовано к изданию Центральным учебным научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 2 апреля 2008 г., протокол № 4.

УДК 616-092:616-006

ББК 52.5+54.1

ISBN 978-985-506-132-9

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2008

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

Общее время занятия: 3 академических часа.

Актуальность темы

Новообразования, как и другие патологические процессы, может развиваться в любом органе или ткани. Факторы, вызывающие развитие опухолей, распространены на производстве, в окружающей среде, в быту. В последние десятилетия наблюдается неуклонный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями, которые занимают в настоящее время второе место, после заболеваний сердечно-сосудистой системы, среди причин смертности населения развитых стран. В связи с этим знание причин и механизмов опухолевого роста совершенно необходимо для формирования врачебного мышления, усвоения вопросов клиники, диагностики, лечения и профилактики злокачественных новообразований.

Цель занятия

Изучить этиологию и патогенез нарушений тканевого роста.

Задачи занятия

1. Знать причины и механизмы возникновения и развития опухоли, особенности опухолевой ткани.
2. Уметь объяснить взаимоотношения между опухолью и организмом.
3. Знать основные опухолевые маркеры.

Основные учебные вопросы (план)

1. Общая характеристика основных видов нарушений тканевого роста. Гипо- и гипербиотические процессы. Дисплазия. Опухоль.
2. Этиология опухолей, химические, физические и биологические бластомогенные факторы. Понятие о коканцерогенах и синканцерогенах.
3. Теории патогенеза опухолей. Этапы канцерогенеза.
4. Основные виды атипизма опухолей и механизмы их возникновения. Опухолевые маркеры.
5. Общая характеристика доброкачественных и злокачественных опухолей.
6. Характеристика обмена веществ в злокачественных опухолях.
7. Метастазирование: определение понятия, пути и механизмы. Рецидивы злокачественных новообразований.
8. Взаимоотношения опухоли и организма. Антибластомная резистентность организма. Системное действие злокачественной опухоли на организм.
9. Принципы диагностики, лечения и профилактики злокачественных новообразований.

Материалы для контроля за усвоением темы

1. Что такое опухоль?
2. Каковы признаки морфологического атипизма опухолей?
3. Каковы проявления метаболического атипизма опухолей?
4. Какие существуют пути метастазирования опухолей?
5. Каковы механизмы развития кахексии при опухолях?
6. Каковы основные различия злокачественных и доброкачественных опухолей?
7. Каково влияние эндокринной и нервной систем на развитие опухолевого процесса?
8. Что такое предрак?
9. Какие патологические процессы относятся к предраковым состояниям?
10. Что такое канцерогенные факторы?
11. Каковы роль вирусов в возникновении опухолей?
12. В чем сходство между противоопухолевым и трансплантационным иммунитетом?
13. В чем сущность «иммунологического надзора»?
14. Каковы возможные причины ускользания опухолей от иммунологического надзора?
15. Какова роль наследственности в развитии опухолей?

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ВИДОВ НАРУШЕНИЙ ТКАНЕВОГО РОСТА

Среди нарушений тканевого роста различают **гипобиотические и гипербиотические** процессы, характеризующиеся недостаточным или избыточным ростом и размножением клеток. Частным случаем гипербиотических процессов является и опухолевый рост. В клинической работе важно отличать истинные опухоли от неопухолевых процессов, сопровождающихся изменением объема и структуры тканей и органов.

К гипобиотическим процессам относятся атрофия, гипоплазия, аплазия и агенезия.

Атрофия — уменьшение объема клеток и их числа вследствие превышения скорости гибели клеток над темпами их размножения, в связи с чем происходит уменьшение веса и объема органов или тканей, снижается их функция. Атрофия является важным адаптационным механизмом, благодаря которому происходит рассасывание провизорных органов плода, регрессия гиперплазированных органов, связанных с беременностью, лактацией, натуральными биоритмами и возрастом. При атрофии происходит усиление интенсивности апоптоза и аутофагоцитоза.

Гипоплазия — врожденный гипобиотический процесс, аналогичный атрофии. Гипоплазия чаще касается отдельных органов, но может отно-

ситься и ко всему телу (гипофизарный нанизм). Крайне выраженная гипоплазия, когда имеется лишь органнй зачаток, известна под названием **аплазии**, а если отсутствует и органнй зачаток, то это состояние называют **агенезией** (пример — агенезия почки).

К гипербиотическим процессам относятся гипертрофия, гиперплазия, регенерация и опухолевый рост.

Гипертрофия — компенсаторно-приспособительный процесс, индуцированный избытком ростостимулирующих и(или) дефицитом ингибирующих факторов, при котором происходит увеличение размеров клеток и число функционирующих внутриклеточных структур с соответствующим увеличением размеров органов. При этом не происходит увеличения количества клеток. В основе гипертрофии лежит гиперфункция. Например, в молочной железе гипертрофия имеет место при лактации и соответствующем избытке пролактина («рабочая» гипертрофия), в оставшейся почке — после нефрэктомии («заместительная» гипертрофия).

Гиперплазия — адаптационное или патологическое увеличение числа нормальных клеток в органах и тканях, приводящее к увеличению их размеров. При гиперплазии дифференцировка клеток и тканевая структура органа остаются нормальными, клетки по-прежнему чувствительны к регуляторным сигналам, то есть остаются под контролем организма. Гиперплазия обратима, может происходить вместе с гипертрофией вследствие воздействия стимулирующих и (или) устранения ингибирующих сигналов. Физиологическая гиперплазия имеет место в случае пролиферации эпителиальных структур в молочной железе во время беременности. Примерами патологической гиперплазии является железистая гиперплазия эндометрия при высоком уровне эстрогенов; зуб, когда в условиях гипотиреоза наступает компенсаторная гиперплазия щитовидной железы из-за повышенной секреции гипофизом тиреотропного гормона.

Регенерация — возрождение (восстановление) утраченных тканей, органов и отдельных частей организма. Она может быть физиологической (в процессе самообновления тканей) и патологической (при убыли клеток из-за повреждения). В основе регенерации лежат процессы гипертрофии и гиперплазии. Процессы регенерации присущи всем живым существам, но чем выше уровень их организации, тем способность к полной регенерации меньше. У человека регенерируют лишь части органов и тканей, но чаще имеет место неполная регенерация в виде *рубцевания (фиброплазии)*, когда регенерат представлен в основном соединительной тканью (например, заживление ран вторичным натяжением). Лучше регенерируют эпителиальная и соединительная ткани. Разновидностью неполной регенерации является *метаплазия* — процесс, при котором одна дифференцированная ткань

замещается другой вполне дифференцированной в пределах одного гистотипа: либо эпителиального, либо мезенхимального (нервным и мышечным тканям метаплазия не свойственна). При метаплазии камбиальные клетки дифференцируются в не типичные для органа, но зрелые клетки. Метаплазия обычно является реакцией на повреждающие воздействия и носит приспособительный характер. Например, при хроническом бронхите, курении могут возникать очаги плоскоклеточной метаплазии слизистой оболочки бронхов, что можно объяснить большей устойчивостью многослойного плоского эпителия к воздействию табачного дыма. При длительно существующем рефлюкс-эзофагите может происходить метаплазия плоского эпителия нижней трети пищевода в цилиндрический эпителий, более устойчивый к кислотной агрессии желудочного сока. Данная патология носит название пищевода Баррета. Примером метаплазии мезенхимальных тканей может служить гетеротопическое костеобразование, когда клетки волокнистой соединительной ткани трансформируются в остеобласты и продуцируют кость там, где в норме ее не бывает. Принято считать, что метаплазия обратима. Однако в метапластических участках могут в последующем появляться признаки *дисплазии*. В этом случае определяется повышенный риск возникновения рака. Так, при железистой метаплазии эпителия пищевода частота развития рака пищевода повышается в 30–40 раз.

Дисплазия — (в переводе с греч. — отклонение в формировании) — характеризуется частичной потерей контроля за дифференцировкой клеток. Вследствие этого появляются признаки атипии клеток и ткани. Дисплазия частично обратима. Для нее не характерен избыточный рост ткани, но частота возникновения опухолей соответствующей локализации повышена. В связи с этим, дисплазия признана предопухолевым процессом. В некоторых случаях диспластическая стадия в развитии рака клинически четко очерчена, сочетается с гиперплазией или метаплазией. Выявление и оценка степени дисплазии имеет большое значение при скрининге и диспансеризации. Так, выявление тяжелой (III степени) дисплазии слизистой шейки матки, простаты, желудка, толстой кишки, мочевого пузыря и других органов свидетельствует о высоком риске малигнизации.

Опухоль — это патологический процесс, представленный новообразованной тканью, в которой изменения генетического аппарата клеток приводят к нарушению регуляции их роста и дифференцировки. *Злокачественные и доброкачественные* опухоли были известны еще в древности. По аналогии между выростами злокачественной опухоли в окружающих ее тканях (в частности, при раке молочной железы) и конечностями членистоногих возникли термины *cancer* (лат. — рак) и *карцинома* (греч. *karkinas* — краб).

ЭТИОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ, ХИМИЧЕСКИЕ, ФИЗИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ БЛАСТОМОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ. КОКАНЦЕРОГЕНЫ И СИНКАНЦЕРОГЕНЫ

Причинами развития опухолей являются различные факторы, способные вызвать превращение нормальной клетки в опухолевую. Они называются канцерогенными или бластомогенными. Это агенты химической, физической и биологической природы, а главным условием, способствующим реализации их действия (фактором риска), является снижение эффективности механизмов противоопухолевой защиты организма. В значительной мере это определяется генетической предрасположенностью. Свойствами канцерогенных факторов, обеспечивающими опухолевую трансформацию клеток, являются мутагенность (способность прямо или косвенно влиять на геном клетки, что в итоге приводит к мутациям), способность к проникновению через внешние и внутренние барьеры и дозированность действия, которая обеспечивает незначительное повреждение клетки, что позволяет ей выжить.

Наряду с канцерогенными факторами, существует целый ряд веществ, которые не вызывая сами мутаций, являются обязательными участниками канцерогенеза — *коканцерогены* и *синканцерогены*. Коканцерогены — немутагенные факторы (промоторы), усиливающие эффект канцерогенных агентов. Коканцерогенез — усиление мутагенного действия канцерогена соединениями, которые стимулируют пролиферацию клеток, инактивируя белки-продукты антионкогенов или усиливая передачу ростостимулирующих сигналов. Синканцерогены — канцерогенные факторы, вызывающие усиленное образование опухолей при комбинированном действии нескольких известных канцерогенов.

Химические канцерогены

По данным ВОЗ, более 75% случаев злокачественных опухолей человека вызвано воздействием химических факторов внешней среды. Потенциально канцерогенные вещества сами по себе не вызывают опухолевого роста. Поэтому их называют проканцерогенами, или преканцерогенами. В организме они подвергаются физико-химическим превращениям, в результате которых становятся истинными, конечными канцерогенами. Конечными канцерогенами являются алкилирующие соединения, эпоксиды, диолэпоксиды, свободнорадикальные формы ряда веществ.

К возникновению опухолей приводят преимущественно факторы сгорания табака (примерно 40%); химические агенты, входящие в состав пищи (25–30%) и соединения, используемые в различных сферах производства (около 10%). Известно более 1500 химических соединений, обладающих канцерогенным эффектом. Из них не менее 20 определенно являются причиной опухолей у человека. Наиболее опасные канцерогены относятся к нескольким классам химических веществ (рисунок 1).



Рисунок 1 — Основные классы химических канцерогенов

Органические химические канцерогены

- Полициклические ароматические углеводороды.

Наибольшей канцерогенной активностью среди них обладают 3,4-бензпирен, 20-метилхолантрен, диметилбензантрацен. Ежегодно в атмосферу промышленных городов выбрасываются сотни тонн этих и подобных им веществ.

- Гетероциклические ароматические углеводороды.

В эту группу входят дибензакридин, дибензкарбазол и другие соединения.

- Ароматические амины и амиды.

К ним относятся 2-нафтиламин, 2-аминофлюорен, бензидин и др.

- Нитрозосоединения. Наиболее опасные среди них — диэтилнитрозамин, диметилнитрозамин, нитрозометилмочевина.

- Аминоазосоединения.

Высокоэффективными канцерогенами среди них считаются 4-диметиламиноазобензол и ортоаминоазотолуол.

- Афлатоксины — продукты метаболизма (производные кумаринов) плесневых грибов, в основном аспергилл *Aspergillus flavus* (отсюда название производимых ими веществ).

- Прочие органические вещества с канцерогенной активностью: эпоксиды, пластмассы, уретан, четыреххлористый углерод, хлорэтиламины и другие.

Неорганические канцерогены

- Экзогенные: хроматы, мышьяк и его соединения, кобальт, оксид бериллия, асбест и ряд других.

- Эндогенные. Эти соединения образуются в организме в результате физико-химической модификации продуктов нормального обмена веществ. Полагают, что такими потенциально канцерогенными веществами являются желчные кислоты, эстрогены, некоторые аминокислоты (тирозин, триптофан), липопероксидные соединения.

Физические канцерогенные факторы

Основными канцерогенными агентами физической природы являются:

1. Ионизирующее излучение

а) α -, β - и γ -излучение, источником которых являются радиоактивные изотопы (P_{32} , I_{131} , Sr_{90} и др.);

б) рентгеновское излучение;

в) поток нейтронов.

2. Ультрафиолетовое излучение.

У лиц, хронически, периодически или однократно подвергавшихся воздействию указанных агентов, часто возникают различные злокачественные новообразования. У пациентов, лечившихся препаратами, содержащими радиоактивные вещества, с более высокой частотой, чем в общей популяции, возникают новообразования (например, опухоли печени у пациентов, которым неоднократно вводили радиоактивное рентгеноконтрастное вещество торотраст). Частота рака щитовидной железы резко повысилась у лиц, подвергшихся воздействию радиоактивного йода во время аварии на черновыльской АЭС.

Канцерогены биологической природы

К канцерогенам биологической природы относят онкогенные вирусы. Роль вирусов в канцерогенезе привлекает внимание, с одной стороны, как самостоятельная проблема, а с другой, в связи с тем, что большое число клеточных протоонкогенов сходны с онкогенами ретровирусов.

Виды онкогенных вирусов

По типу вирусной нуклеиновой кислоты онкогенные вирусы подразделяют на ДНК-содержащие и РНК-содержащие.

• ДНК-вирусы

Гены ДНК-онковирусов способны непосредственно внедряться в геном клетки-мишени. Участок ДНК-онковируса (собственно онкоген), интегрированный с клеточным геномом, может осуществить опухолевую трансформацию клетки. Не исключают также, что один из генов онковируса может играть роль промотора клеточного протоонкогена.

К ДНК-содержащим онковирусам относят некоторые аденовирусы, паповавирусы и герпесвирусы (вирус Эпштейна-Барр, вызывающий развитие лимфом, вирусы гепатита В и С, способные вызывать рак печени).

• РНК-содержащие вирусы

РНК-содержащие вирусы — ретровирусы. Это означает, что интеграция вирусных РНК-генов в клеточный геном происходит не непосредственно, а после образования ДНК-копий. Такая ДНК-копия может интегрироваться в геном клетки, экспрессироваться и обусловить ее трансформацию в опухолевую.

Вирусные онкогены и контролирующие клеточный цикл и пролиферацию клеточные гены имеют как сходство, так и важные отличия. В связи с этим говорят о протоонкогенах и онкогенах.

Протоонкоген — ген нормального генома человека; участвует в регуляции пролиферации клеток. Продукты экспрессии протоонкогенов во многих случаях важны для нормальной дифференцировки клеток и межклеточных взаимодействий. В результате соматических мутаций протоонкоген может стать онкогенным. В этом случае к имени протоонкогена может быть добавлена приставка *c-* (от *cellular* — клеточный), вирусные гомологи маркируют приставкой *v-* (от *viral* — вирусный).

Онкоген — один из генов, в обычных условиях (т.е. в качестве протоонкогена) кодирующий белок, обеспечивающий пролиферацию и дифференцировку клеточных популяций (протеинкиназы, ядерные белки, факторы роста). У опухолевых ДНК-вирусов онкогены кодируют нормальные вирусные белки; онкогены, однако, могут спровоцировать — в случае их мутаций или активации ретровирусами — злокачественный рост. Идентифицировано множество онкогенов (например, *ras* [опухоли мочевого пузыря]); *p53*, мутантный ген хромосомы 17 (нормально принимает участие в репарации вызванных ультрафиолетом генных дефектов). Мутации *p53* ответственны за развитие рака молочной железы, шейки матки, яичника, легкого; малигнизующие эффекты онкогенов могут быть усилены ретровирусами, так называемыми прыгающими генами, мутациями. Онкогены найдены в некоторых ДНК-овых опухолевых вирусах. Они необходимы для репликации вируса (трансформирующий ген). К онкогенам относятся также гены вируса или ретровируса, вызывающие злокачественное перерождение клетки-хозяина, но необязательные для репликации вируса.

Онкосупрессоры

Трансформированные (опухолевые) клетки делятся бесконтрольно и неограниченно долго. Онкосупрессоры, или антионкогены (например, *p53*) тормозят их пролиферацию. Кодируемый данным геном белок *p53* — один из важнейших регуляторов клеточного цикла. Этот белок специфически связывается с ДНК и подавляет рост клеток в фазе *G1*.

Белок *p53* регистрирует различные сигналы при воздействиях на клетку (вирусная инфекция, гипоксия) и состояние ее генома (активация онкогенов, повреждения ДНК). При неблагоприятной информации о состоянии клетки *p53* блокирует клеточный цикл до тех пор, пока нарушения не будут устранены. В поврежденных клетках содержание *p53* возрастает. Это дает клетке шансы восстановить ДНК путем блокирования клеточного цикла. При грубых повреждениях *p53* инициирует самоубийство клетки — апоптоз. Опухоли (практически в 50%) сопровождаются мутациями гена *p53*. При этом, несмотря на возможные нарушения генома (включая изменения в количестве хромосом), клетки не входят в апоптоз, а вступают в беспрерывный клеточный цикл. Репертуар мутаций гена *p53* широк. Они приводят к бесконтрольному размножению клеток при раке толстой кишки, печени, легкого, пищевода, молочной железы, глиальных опухолях мозга, опухолях лимфо-

идной системы. При синдроме Ли-Фромени врожденный дефект p53 является причиной высокой частоты развития карцином.

Важную регулирующую роль играет также белок p27 связывается с циклином и белками циклин-зависимой протеинкиназы и блокирует вхождение клетки в S-фазу цикла. Снижение уровня p27 является прогностически неблагоприятным признаком. Определение p27 используют при диагностике рака молочной железы.

ТЕОРИИ ПАТОГЕНЕЗА ОПУХОЛЕВОГО РОСТА. ЭТАПЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА. МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ АТИПИЗМА ОПУХОЛЕЙ

Теории, объясняющие механизмы канцерогенеза

1. Мутационная теория (Г. Бовери), согласно которой в основе трансформации нормальной клетки в опухолевую лежит мутация.

2. Эпигеномная теория (К. Гейдельберг с соавт.). В соответствии с данной теорией трансформация нормальной клетки в опухолевую не связана с мутациями генов, т. е. изменениями или повреждением их структуры, а обусловлена одновременно сосуществующими репрессией генов, тормозящих деление клеток, и дерепрессией генов, стимулирующих их деление. Это ведет к безудержному делению клеток и передаче их эпигеномных изменений по наследству.

Помимо структурных генов существуют и регуляторные гены: гены-активаторы увеличивают число генокопий, гены-репрессоры уменьшают количество генокопий.

Согласно этой гипотезе, активирующий ген попадает на участок ДНК, отвечающий за экспрессию определенного гена, например, при плазмоцитоме это проявляется в усиленном синтезе иммуноглобулинов. В тоже время, активирующий ген может оказаться рядом с геном, управляющим пролиферацией и дифференцировкой нормальной клетки. Тогда оба эти процесса могут выйти из-под контроля. Результатом же будет образование опухоли. В норме такая активация происходит при необходимости восстановления утраченной клеточной популяции, но она контролируется.

В генах обнаружены и туморосупрессивные гены, они подавляют экспрессию онкогенов, например, при ретинобластоме — опухоли сетчатки глаза — обнаружено отсутствие генов, подавляющих экспрессию онкогенов, эта наследственная опухоль обнаруживается у детей чаще всего в двухлетнем возрасте. ген ретинобластомы в 90% случаев передается через отца.

3. Вирусно-генетическая теория (Л. А. Зильбер с соавт.), согласно которой опухолевая трансформация связана с внедрением в клеточный геном вирусной ДНК (или ДНК-копий вирусной РНК). Механизм опухолевой

трансформации можно представить следующим образом: частичка вирусной ДНК становится частью генома клетки-хозяина. ДНК-ген становится онкогеном. РНК-вирусы с помощью обратной транскриптазы на матрице РНК синтезируют ДНК, которая также внедряется в геном клетки хозяина.

4. Теория эндогенных вирусов (Р. Хьюбнер, Г. Тодаро). По этой теории вирусные гены, или онкогены, пребывают в клеточном геноме человека и животных в репрессированном состоянии на протяжении всей жизни организма и передаются по наследству как обычные клеточные гены. Вирусные онкогены могут быть активированы воздействием любого канцерогена, результатом чего может быть превращение нормальной клетки в опухолевую. Полагают, что эти эндогенные вирусы представляют собой бывшие онкорнавирусы, внедрившиеся на ранних этапах эволюции в клеточный геном всех многоклеточных организмов. После инфицирования клеток вирусная РНК через собственную транскриптазу синтезировала ДНК-копии, оказавшиеся в геноме и оставшиеся здесь навсегда в латентном состоянии.

5. Теория образования опухолеродных генов-протовирусов (Н. Темин, Д. Балтимор). Согласно этой гипотезе при обычных нормальных условиях на матрицах РНК с помощью клеточной ревертазы происходит синтез копий ДНК, необходимой для усиления функций нормальных генов. Воздействие канцерогенов приводит к нарушению и изменениям структуры РНК-матриц, что ведет к синтезу ими мутационных ДНК-копий. Эти мутантные ДНК-копии в потенции могут становиться матрицей для образования эндогенного РНК-вируса, последние включаются в клеточный геном и вызывают опухолевую трансформацию клетки.

6. Теория недостаточности репарации ДНК (М. М. Виленчик). Согласно этой теории клеточная ДНК даже в нормальных условиях постоянно подвергается агрессивным воздействиям со стороны экзогенных и эндогенных мутагенов, в т. ч. опухолеродных, генов. В подавляющем большинстве случаев при этом опухолевой трансформации клеток не происходит благодаря функционированию системы репарации ДНК, устраняющей поврежденные участки нуклеотидов. Факторы, снижающие активность системы репарации ДНК, облегчают развитие индуцированных или спонтанных мутаций, в т. ч. и опухолевой, что способствует опухолевой трансформации клеток.

7. Теория недостаточности иммунологического надзора за нормальным антигенным составом внутренней среды организма (Ф. Бернет). Согласно этой теории в организме постоянно происходят спонтанные мутации, в результате чего образуются мутантные клетки, включая опухолевые, содержащие в своем составе антигены, несущие на себе признаки генетически чужеродной информации. Клетки с такими антигенами подлежат уничтожению эффекторными механизмами иммунной системы. В

условиях иммунодепрессии такие спонтанно возникшие опухолевые клетки не подвергаются уничтожению и продолжают размножаться с образованием опухоли. Иммунодепрессия может быть вызвана самыми различными факторами, в т. ч. и канцерогенами.

8. Теория двухстадийного канцерогенеза (И. Беренблум). Согласно этой теории выделяют две стадии:

1) *индукции (инициации)* — состояние, наиболее вероятно связано с мутацией одного из генов, регулирующих клеточное размножение, что приводит к образованию латентной, дремлющей опухолевой клетки. Обратное превращение опухолевых клеток в здоровые мало вероятно. Но все это не означает того, что после возникновения опухолевых клеток в организме возникает сразу и опухолевый процесс. Ему предшествует латентный период, который длится месяцами, годами, иногда десятилетиями. Т.е. на данной стадии клетка становится инициированной, т. е. потенциально способной к неограниченному делению, но требующей для проявления этой способности ряда дополнительных условий;

2) *промоции* — активация и размножение ранее латентной опухолевой клетки с исходом в образование опухоли, т. е. воздействие дополнительных факторов-промоторов побуждает опухолевые клетки к делению, вследствие чего создается критическая масса инициированных клеток. Это в свою очередь, способствует:

а) во-первых, высвобождению инициированных клеток из-под тканевого контроля;

б) во-вторых, мутационному процессу.

Однократное воздействие химических канцерогенов на животных в эксперименте может превратить нормальную клетку в опухолевую, но дальше требуется действие промоторов. В организме человека синтезируются промоторного действия: гормоны стероидной природы, некоторые медиаторы воспаления, факторы роста. Многие из них выделяются в ходе воспаления (хронического в особенности), обеспечивая заместительную пролиферацию клеток.

На стадии инициации играют важную роль фармакинетика канцерогена, его метаболизм, связывание с ДНК, активность процессов репликации и репарации ДНК. Дальнейшее развитие — прогрессия опухолевых клеток будет определяться модифицирующими факторами. По большей части они оказывают промоторное действие. К модифицирующим факторам относят пол, возраст, гормональный и иммунный факторы, образ жизни, питания человека.

9. Теория онкогенов вирусной и иной природы (Д. Балтимор, М. Бардацид). В семидесятые годы было установлено, что геном ретрови-

руса (например, вирус Рауса) состоит из 4-х генов (клеточный геном человека включает в себя 50–100 тыс. генов). Каждый ген кодирует синтез определенных белков. Один из этих четырех вирусных генов оказался онкогеном, кодирующим синтез «саркомного» онкобелка, вызывающего трансформацию нормальной клетки в опухолевую (src-онкоген). Если изъять из вируса Рауса src-онкоген, то вирус теряет способность индуцировать опухолевый рост. К настоящему времени обнаружены около 30 онкогенов у 20 изученных онкорнавирусов. Все вирусные онкогены принято обозначать тремя буквами: например, V-src (V-вирус, src-саркома Рауса).

Установлено, что ДНК соматических клеток млекопитающих содержит участки, гомологичные по нуклеотидному составу онкогену вируса саркомы Рауса-src. В нормальных клетках аналог вирусного онкогена неактивен. Он был назван протоонкогеном, в отличие от опухолевой клетки, где он активен — называется клеточным онкогеном. Дополнительно в опухолях открыт ряд клеточных онкогенов, которые не найдены в вирусах.

Источниками клеточных онкогенов являются клеточные протоонкогены — предшественники онкогенов. Считается, что клеточные онкогены и их предшественники не происходят из вирусных онкогенов, скорее, вирусные онкогены возникли из клеточных онкогенов.

Таким образом, онкогены в онкорнавируса не являются исходно присутствующими вирусам, а «украдены» ими из генома тех клеток, в которых они побывали. Есть основания полагать, что клеточные протоонкогены, из которых непосредственно образуются клеточные онкогены, представляют собой нормальные гены, программирующие деление и созревание клеток в период эмбрионального развития плода человека. При изменении их структуры или активности под влиянием канцерогенов они превращаются в активные клеточные онкогены, вызывающие опухолевую трансформацию клеток.

Современная модель канцерогенеза (онкогенно-антионкогенная теория) является интегральной, объединяющей описанные выше этиологические факторы и механизмы, то есть злокачественные новообразования рассматривается в настоящее время как полиэтиологические. Однако, при этом все новообразования развиваются по общим законам.

Этапы канцерогенеза

Вне зависимости от конкретной причины опухолевой трансформации клетки, гистологической структуры и локализации новообразования, в процессе онкогенеза выделяют три этапа — **инициации, промоции и прогрессии** (рисунок 2). Канцерогенные факторы, в зависимости от того, или действуют ли они на этапе инициации или промоции, подразделяются на инициаторы, промоторы, а также полные канцерогены (действующие на обоих этапах).

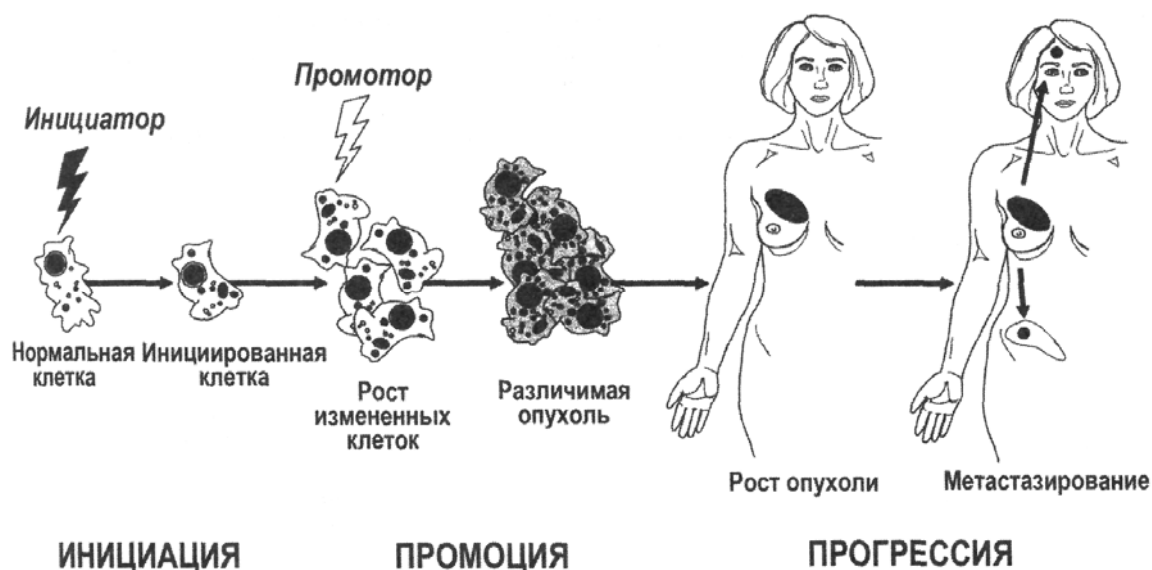


Рисунок 2 — Этапы канцерогенеза

Этап инициации

На этапе инициации происходит взаимодействие конечного канцерогена с локусами ДНК, содержащими гены, контролирующие деление и созревание клетки. Происходит активация онкогенов и подавление антионкогенов. Реализуют свои эффекты онкобелки. Процесс инициации происходит в течение нескольких минут или часов. И хотя инициированная клетка ещё не имеет опухолевого фенотипа, генотип ее уже трансформирован в опухолевый. Процесс инициации необратим. Однако трансформированные клетки остаются неактивными без дополнительного стимула к пролиферации.

Этап промоции

Под действием ряда факторов-промоторов трансформированная клетка приобретает опухолевый фенотип, становится иммортализованной (бессмертной, от англ. *immortality* вечность, бессмертие). Она лишается так называемого лимита Хайфлика: строго ограниченного числа делений (в культуре клеток млекопитающих обычно около 50). Формируется первичный опухолевый узел. Однако на этом этапе опухоль еще не способна к инфильтрирующему росту и метастазированию. Этап промоции обратим.

Этап прогрессии

Прогрессия заключается в дополнительных изменениях в структуре генома, постоянно происходящих из-за приобретенной генетической нестабильности. В результате формируются субклоны, наиболее приспособленные к меняющимся условиям существования, агрессивные в отношении организма хозяина. В результате их селекции происходит нарастание злокачественности опухоли, которая приобретает способность к инвазивному росту и метастазированию. Этап прогрессии является необратимым.

Атипизм трансформированных клеток. Опухолевые маркеры

Общая характерная черта трансформированных клеток — опухолевый атипизм. Опухолевый атипизм проявляется большим числом признаков, характеризующих рост, структуру, метаболизм и функции клеток.

Атипизм роста

Атипизм клеточного роста характеризуется своеобразием пролиферации опухолевых клеток, расстройствами их дифференцировки, инвазивным ростом, метастазированием и рецидивированием (рисунок 3).



Рисунок 3 — Проявления атипизма роста опухолей

Атипизм пролиферации

В опухоли значительно увеличено количество делящихся клеток. Если в обновляющихся нормальных эпителиальных тканях число пролиферирующих клеток не превышает 5%, то в опухолях это значение составляет 40–60%, а в некоторых опухолях до 100%.

Увеличение числа делящихся клеток ведет к быстрому нарастанию массы солидной опухоли или суммарного количества клеток (например, лейкозных) при гемобластозах.

Атипизм дифференцировки

Заключается в частичном или полном подавлении процесса созревания (дифференцировки) опухолевых клеток.

Инвазивный рост

Характеризуется проникновением клеток опухоли в окружающие нормальные ткани. Сочетается с их деструкцией. Наиболее вероятные причины инвазивного роста представлены на рисунок 4.

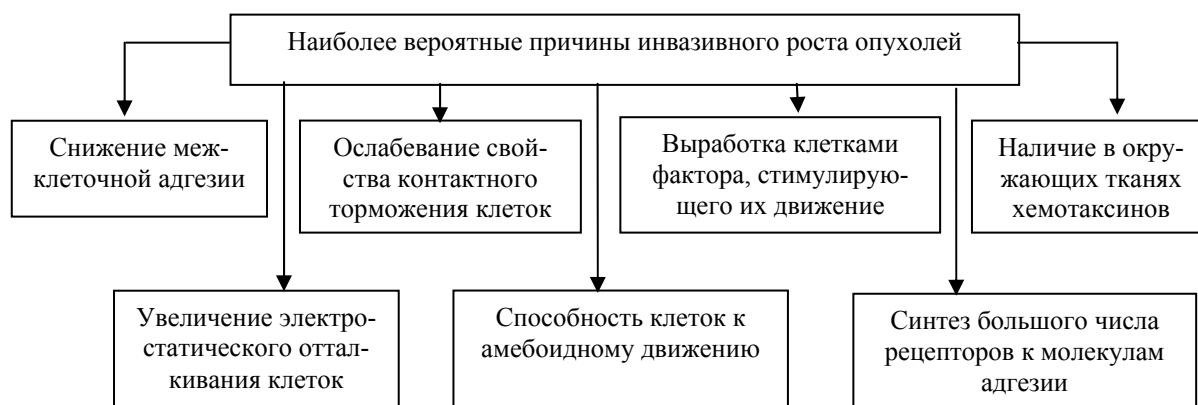


Рисунок 4 — Наиболее вероятные причины инвазивного роста опухолей

- Уменьшение (в 3–6 раз по сравнению с нормальной тканью) сил сцепления (когезии) между клетками опухоли и отделением в связи с этим клеток от опухолевого узла. Это обусловлено:

- ✓ Дефицитом в межклеточном пространстве и на поверхности опухолевых клеток молекул адгезии (например, кадгеринов, катенинов, ламинина, фибронектина, витронектина).

- ✓ Повышенным гидролизом органических молекул межклеточного вещества ферментами, высвобождаемыми опухолевыми и другими клетками.

- Увеличение отрицательного заряда внешней поверхности опухолевых клеток в связи с фиксацией на ней отрицательно заряженных радикалов и уменьшением содержания катионов (Ca^{2+} , Na^+ и др.). Это способствует электростатическому отталкиванию их друг от друга и отдалению от опухолевого узла.

- Появление у опухолевых клеток способности к амебовидному движению. Этому способствуют изменение физико-химических свойств цитолеммы (например, снижение поверхностного натяжения) и цитозоля (облегченный переход из состояния геля в золь и наоборот).

- Синтез клетками опухоли большого количества рецепторов к лигандам молекул адгезии, в том числе — к межклеточному фибронектину, ламинину базальных мембран и внеклеточного матрикса, коллагену, витронектину. Это способствует прикреплению клеток новообразования к неклеточным структурам и перемещению по их поверхности.

Вышеназванные процессы обеспечивают как инвазивный рост опухоли, так и появление метастазов.

Метаболический атипизм

Атипизм обмена веществ (метаболический, биохимический) заключается в существенном изменении всех видов обмена: нуклеиновых кислот, белков, углеводов, липидов, ионов, жидкости, витаминов. В связи с этим

закономерно изменяются и физико-химические параметры опухолевых клеток и новообразования в целом.

Атипизм обмена нуклеиновых кислот

В опухоли увеличен синтез ДНК и РНК. Причина: экспрессия онкогенов, а также, по-видимому, и некоторых других генов опухолевой клетки.

Экспрессии генов в клетках бластомы существенно облегчена благодаря: уменьшению содержания в них гистонов и других ядерных белков, выполняющих роль супрессоров синтеза ДНК; увеличению кинетической активности ДНК- и РНК-полимераз и других ферментов метаболизма нуклеиновых кислот.

Атипизм белкового обмена

Проявляется усиление включения аминокислот в реакции протеосинтеза (феномен «опухоль — ловушка азота»); интенсификацией синтеза различных классов белков (структурных, ферментов, онкобелков и других) при одновременном уменьшении или прекращении синтеза ряда иных белков (например, гистонов), изменением антигенного профиля опухолей. Это обусловлено модификациями макромолекул белка.

Нарушения метаболизма белка в новообразованиях, с одной стороны, обеспечивают реализацию большинства других проявлений их атипизма, лежащих в основе прогрессирующего опухолевого роста, а с другой — способствуют активации механизмов антибластомной защиты организма, обусловленной появлением у клеток опухоли Ag, не свойственных нормальным аутологичным клеткам.

Атипизм обмена углеводов

Метаболизм углеводов в опухолях характеризуется рядом особенностей.

Проявляется:

1. Активацией реакций транспорта и утилизации клетками бластомы глюкозы (феномен «опухоль — ловушка углеводов»). При этом выявляются три важных закономерности метаболизма глюкозы в опухолевых клетках:

а) возрастание в несколько раз включения глюкозы в реакции гликолиза;

б) отсутствие феномена активации потребления глюкозы в процессе тканевого дыхания при оксигенации опухолевых клеток;

в) устранение феномена торможения гликолитического окисления глюкозы в аэробных условиях (отрицательный эффект Пастера). Это обусловлено снижением активности цитоплазматической глицерофосфатдегидрогеназы при одновременной существенной активации лактатдегидрогеназы в результате в опухолевых клетках интенсивно накапливается молочная кислота.

2. Уменьшение относительной доли тканевого дыхания при ресинтезе АТФ (если в норме тканевое дыхание обеспечивает этот процесс на 80–85%, то в опухолях — лишь на 10–50%).

3. Интенсификация процесса прямого окисления углеводов в пентозофосфатном цикле.

Причины: увеличение содержания и(или) активности ферментов гликолиза в цитозоле, повышение эффективности механизмов транспорта глюкозы в них.

Последствия:

1. Обеспечение энергией значительно интенсифицированных пластических процессов.

2. Существенное повышение устойчивости клеток новообразования к гипоксии и гипогликемии, а следовательно — увеличение их выживаемости.

3. Активация реакций пентозофосфатного цикла способствует синтезу пентоз, необходимых для построения нуклеиновых кислот.

Атипизм обмена липидов

Проявляется: значительное усиление утилизации высших жирных кислот и холестерина (опухоль как «ловушка липидов»), активация синтеза липидных структур клеток, интенсификация процессов липопероксидации.

Причины: повышение в опухолевых клетках активности или содержания ферментов метаболизма липидов, подавление и истощение содержания в опухолях факторов антиоксидантной защиты.

Изменение липидного метаболизма в новообразованиях направлено на энергетическое и пластическое обеспечение усиленных анаболических процессов, реакций синтеза структур интенсивно делящихся бластомных клеток. Подобные отклонения в опухолях нередко сочетаются с торможением развития атеросклеротических изменений в стенках сосудов у онкологических больных.

Атипизм обмена ионов и воды

В новообразованиях наблюдается избыточное (в сравнении с нормальными аутологическими тканями) накопление ряда ионов и воды, а также изменение соотношения отдельных ионов как в цитозоле бластомных клеток, так и межклеточной жидкости. Например, в ткани ряда опухолей увеличивается $[K^+]$ и $[Ca^{2+}]$. Наряду с этим отмечается уменьшение уровня кальция, а в некоторых бластомах — $[Na^+]$, магния, цинка и других.

Причины: дефекты структуры клеточных мембран, изменение активности и содержания ферментов транспорта ионов (например, снижение активности Na^+ , K^+ АТФазы, Ca^{2+} -АТФазы и др.), повышение осмотического давления в опухолевых клетках, разрушение клеток.

Отклонения характера обмена ионов и воды в новообразованиях способствует реализации других видов атипизма: роста, функции и структуры. Это, в свою очередь, повышает приспособляемость опухоли.

Атипизм обмена витаминов

Многие витамины интенсивно захватываются клетками бластомы. Полагают, что витамины в опухоли используются в качестве предшествен-

ников различных коферментов (как и в нормальных клетках), а также — субстратов обмена веществ и пластических процессов, обеспечивающих интенсивный рост и деление бластомных клеток.

Различные опухоли являются «ловушкой» жирорастворимого витамина Е. Он обладает антиоксидантной активностью в связи с его способностью нейтрализовать свободнорадикальные агенты и способствовать стабилизации клеточных мембран. По-видимому, это является одним из механизмов повышения устойчивости опухолевых клеток к цитотоксическим воздействиям.

Общие признаки обменного атипизма

Помимо указанных выше особенностей отдельных направлений метаболизма, для новообразований в целом характерны некоторые общие проявления атипизма обмена веществ. К наиболее значимым среди них относят следующие:

- Активное включение в метаболизм опухолей аминокислот, липидов, углеводов, ионов и других веществ (опухоль как «метаболическая ловушка»). Это обеспечивает значительное усиление (в связи с интенсивной пролиферацией бластомных клеток) пластических процессов необходимыми веществами и энергией.

- Преобладание в новообразовании анаболических реакций над катаболическими.

- Утрата специализации клеток новообразования по сравнению с нормальными — дифференцированными. Это связано с прекращением (или нарушением) синтеза в опухолевых клетках ряда важных для нормального метаболизма ферментов (например, глицерофосфатдегидрогеназы, что ведёт к доминированию гликолитического ресинтеза АТФ).

- Снижение эффективности местной регуляции обмена веществ на основе механизма обратной связи.

- «Ускользание» метаболизма новообразований от системных — нейрогенных и гормональных — регуляторных влияний. Последнее вызвано, в частности, существенными изменениями рецепторного и пострецепторного аппарата регуляции обмена в клетках бластомы.

- Переход опухолевых клеток на более архаичные варианты механизмов регуляции: аутокринный (внутриклеточное управление метаболическими реакциями с помощью веществ, образуемых самой клеткой) и паракринный (управление с помощью веществ — цитокинов, образуемых соседними клетками).

В целом указанные и другие проявления атипизма обмена веществ в опухоли создают условия для существенного повышения ее «конкурентоспособности» и выживаемости в организме.

Атипизм функций

Обычно функции клеток новообразования снижены и(или) качественно изменены, реже — повышены.

Гипофункция

Как правило, отдельные опухолевые клетки и новообразование в целом характеризуются пониженным функционированием.

Гиперфункция

Нередко наблюдаются признаки гиперфункции как отдельных раковых клеток, так и опухоли в целом. Обычно речь идет о неадекватной потребности организма продукции каких-либо веществ. Так, ряд гормональноактивных новообразований желез внутренней секреции в избытке синтезируют гормоны. К таким опухолям относятся феохромоцитомы, кортикостеромы и альдостеромы (опухоли коркового вещества надпочечников), инсулома (опухоль из β -клеток поджелудочной железы), медуллярный рак щитовидной железы и др.

Дисфункция

В некоторых опухолях выявляются признаки, не свойственные для нормальных аутологичных тканей. Так, низкодифференцированные клетки карциномы желудка иногда начинают продуцировать коллаген, рака легкого — гормоны аденогипофиза или биогенные амины.

Причина: экспрессия в опухолевых клетках генов, программирующих синтез белков, специфичных для клеток других, чем клетки опухоли, типов.

Таким образом, атипизм функции опухолей обуславливает нарушение деятельности тканей и органов, которые они поражают, а также — расстройство жизнедеятельности организма-опухоленосителя. С учетом этого в онкологии сложилось представление об опухолевой болезни.

ОПУХОЛЕВЫЕ МАРКЕРЫ

Опухолевые маркеры — преимущественно нормальные дифференцировочные антигены (Аг) гликопротеиновой или гликолипидной природы. Опухолеспецифических Аг в строгом смысле слова не существует. Однако число дифференцировочных Аг многократно увеличивается при росте опухоли, что позволяет использовать их для дополнительной характеристики новообразования, наряду с гистологическим исследованием, а также для диагностики, контроля эффективности терапии и выявления рецидива злокачественных опухолей. В тест-системах при помощи специфических моноклональных АТ оценивают концентрацию циркулирующих онкомаркеров в биологических жидкостях организма и их тканевую экспрессию.

Клеточно-специфичные маркеры. Многие опухолевые клетки сохраняют способность к экспрессии веществ, специфичных для их нор-

мальных предшественников. Например, для аденокарциномы предстательной железы характерна высокая активность кислой фосфатазы простатического типа, а также экспрессия простатоспецифического антигена (ПСА).

Эмбриональные и плодные антигены. Некоторые органнне опухоли экспрессируют вещества, в норме синтезирующиеся в эмбриональном периоде. Например, гепатоцеллюлярная карцинома и герминомы секретируют α -фетопротеин (АФП), рак ЖКТ — раковоэмбриональный антиген (РЭА).

Цитоплазматические промежуточные филаменты. Выявление маркеров цитоскелета, особенно при помощи моноклональных АТ к разным типам промежуточных филаментов — один из наиболее ценных и точных методов диагностики. Например, разные эпителиальные клетки экспрессируют различные кератины. Это же свойство часто сохраняют карциномы. Саркомы экспрессируют виментин — маркер клеток мезенхимного генеза.

Дифференцировочные антигены

У 2–10% больных имеются метастазы рака при необнаруженном первичном опухолевом очаге (более того, в 15–20% случаев у этих пациентов не находят первичную опухоль даже на аутопсии). В таких случаях важное значение для диагностики первичного очага и последующей направленной терапии приобретает типирование (чаще иммунотипирование) клеток метастатической опухоли.

ПУТИ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК. РЕЦИДИВИРОВАНИЕ

Метастазирование

Метастазирование — одно из фатальных проявлений атипизма опухолевого роста — перенос клеток бластомы на расстояние от основного (материнского) узла и развития опухоли того же гистологического строения в другой ткани или органе.

Пути метастазирования

Лимфогенный (с током лимфы по лимфатическим сосудам). Это наиболее частый путь метастазирования опухолей, особенно карцином. Даже при небольшом размере новообразования возможен перенос отдельных его клеток по лимфатическим сосудам и фиксация их в регионарных и отдалённых лимфоузлах.

Гематогенный (с током крови по кровеносным сосудам). Этим путем чаще метастазируют клетки сарком.

Тканевой или имплантационный. Метастазирование таким путем осуществляется при соприкосновении опухолевой клетки с поверхностью нормальной ткани или органа (например, при контакте рака желудка с поверхностью брюшины или рака легкого с плеврой); при имплантации бла-

стомных клеток, находящихся в жидкостях организма, например, брюшной, плевральной полости, в ликворе и др., на поверхность органов, соответственно брюшной и грудной полости, спинного и головного мозга.

Нередко опухоли метастазируют по нескольким путям одновременно или последовательно.

Этапы метастазирования

1. Отделение злокачественной клетки от опухоли и ее инвазия в стенку лимфатического или кровеносного сосуда (интравазация).

2. **Эмболия** — циркуляция в лимфатических и кровеносных сосудах опухолевой клетки с последующей ее имплантацией на внутренней поверхности эндотелия стенки сосуда. Этот этап метастазирования осуществляется благодаря действию определенных факторов: снижению эффективности антицеллюлярных механизмов противоопухолевой защиты и экранированию Ag опухолевых клеток фибриновой пленкой, образующейся на поверхности.

3. Инвазия опухолевых клеток в стенку сосуда и далее — в окружающую их ткань (экстравазация). В последующем клетки пролиферируют и формируют еще один опухолевый узел — метастаз.

Метастазы характеризуются органной избирательностью метастазирования (тропность). Так, клетки рака легкого чаще метастазируют в кости, печень, головной мозг; рака желудка — в яичники, ткани дна таза; рака молочной железы — в кости, легкие, печень. Подобную тропность метастазирования определяют факторы, перечисленные на рисунке 5.

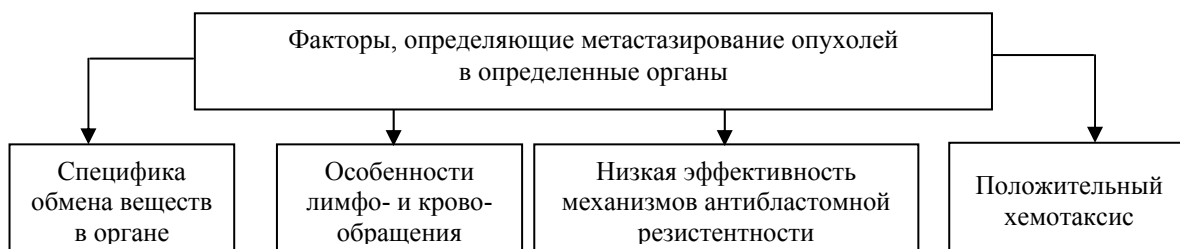


Рисунок 5 — Факторы, определяющие адресное метастазирование опухолей

Рецидивирование

Рецидивирование — повторное развитие новообразования того же гистологического строения на прежнем месте после его удаления или деструкции.

Причиной рецидивирования являются опухолевые клетки, оставшиеся в ткани при неполном удалении новообразования, либо в связи с предшествующей эксцизии инвазией отдельных клеток бластомы в окружающую нормальную ткань.

Допускается также возможность внедрения в геном нормальной клетки в зоне роста новообразования содержащего онкогены участка ДНК из

разрушившихся при хирургическом удалении или хемо- и лучевой терапии клеток бластомы.

Повторное развитие опухоли нередко характеризуется ускоренным ее ростом. Это является результатом, с одной стороны, повреждения местных тканей в ходе хирургического или иного вмешательства, а с другой — снижения эффективности факторов системы иммунобиологического надзора.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Доброкачественные опухоли растут медленно, не способны к инвазии окружающих тканей и метастазированию, морфологически идентичны или похожи на нормальные клетки-предшественники и формируют характерные для данной ткани высокодифференцированные структуры.

Доброкачественные опухоли чаще всего характеризуются благоприятным прогнозом, а угрожать жизни больного могут лишь в случаях, когда они вызывают эндокринные нарушения (например, гормонально активные аденомы надпочечников, паращитовидных желез) или сдавливают жизненно важные структуры (опухоли головного мозга). Название доброкачественной опухоли, как правило, состоит из названия ткани и окончания «-ома», например: опухоль из железистой ткани — аденома, из жировой ткани — липома, из костной ткани — остеома.

Злокачественная опухоль характеризуется патологической пролиферацией, клеточной и тканевой атипией, беспредельностью (утрата способности к апоптозу) и относительной автономностью роста, инвазией окружающих структур, способностью к метастазированию, нарастанием злокачественности с течением времени в результате приобретенной генетической нестабильности (опухолевая прогрессия).

Клетки злокачественной опухоли морфологически отличаются (часто до неузнаваемости) от нормальной клетки-предшественника, соседних опухолевых клеток и образуют искаженные тканевые структуры (или вообще их не образуют) — низкодифференцированные, анапластические. Эти опухоли растут быстро, прорастают в соседние структуры, а отдельные опухолевые клетки, отрываясь от первичного очага, дают начало вторичным опухолевым очагам, расположенным на расстоянии от первичной опухоли — метастазам.

Злокачественные опухоли без лечения приводят к гибели организма опухоленосителя, в большинстве случаев — из-за развития множественных отдаленных метастазов; способны рецидивировать и после лечения. Основные клинические и морфологические критерии доброкачественности и злокачественности опухолей представлены в таблице 2.

Наряду с доброкачественными и злокачественными, в настоящее время выделяют *пограничные* (син.: *промежуточные, местно-деструкующие*) опухоли.

Пограничные опухоли растут инвазивно, разрушая рядом расположенные ткани, способны рецидивировать после хирургического и других видов лечения, но не метастазируют (базалиома, агрессивный фиброматоз).

По гистогенезу различают следующие типы злокачественных опухолей (таблица 1).

Рак (карцинома) — злокачественная опухоль, развивающаяся из эпителиальной ткани. В том числе: *аденокарцинома* — злокачественная опухоль из железистого эпителия (наиболее частая форма рака желудка, толстой кишки, поджелудочной железы, почек); плоскоклеточный рак — из многослойного плоского эпителия (наиболее частая форма рака легкого); переходноклеточный рак — из переходного эпителия мочевыводящих путей (наиболее частая форма рака мочевого пузыря).

Саркома — злокачественная опухоль, развивающаяся из тканей мезенхимного происхождения, например, из костной ткани — *остеосаркома*, из хрящевой — *хондросаркома*, из жировой — *липосаркома*.

Таблица 1 — Основные критерии доброкачественности и злокачественности опухолей

Критерий	Доброкачественные опухоли	Злокачественные опухоли
Поверхность	Гладкая, бывает капсула	Неровная, без капсулы
Размер	Чаще небольшие, но могут достигать огромных размеров	Крупнее доброкачественных, но очень большими бывают редко
Скорость роста	Меньше	Больше
Прогноз	Благоприятный, даже без лечения	Без лечения фатальный
Характер роста	Экспансивный (раздвигающий), экзофитный	Инвазивный (инфильтративный), эндофитный
Степень дифференцировки	Выше, нет катаплазии, клетки мономорфны	Ниже, есть катаплазия, клетки плеоморфны
Митотический индекс	Соответствует нормальной ткани	Повышен, есть патологические митозы
Кровеносные сосуды	Нормальные	Многочисленные, аномальные, может отсутствовать эндотелий
Дегенеративные изменения	Минимальны	Выражены, часты экстравазаты, некроз
Метастазирование	Нет	Часто
Генетический аппарат	Нормальный кариотип и содержание ДНК	Аномалии кариотипа, повышение содержания ДНК

Таблица 2 — Номенклатура некоторых доброкачественных и злокачественных опухолей

Вид ткани	Локализация	Доброкачественные опухоли	Злокачественные опухоли
Многослойный плоский эпителий	Кожа, пищевод, полость рта, шейка матки, влагалище, участки плоскоклеточной метаплазии иных эпителиальных тканей	Плоскоклеточная папиллома	Плоскоклеточный рак базальноклеточный рак
Железистый эпителий	Желудок, кишечник, печень, железы, бронхи, яичник, эндометрий	Аденома цистаденома	Аденокарцинома цистаденокарцинома
Переходный эпителий	Мочевой пузырь	Папиллома	Переходноклеточный рак
Плацента	Трофобластический эпителий	Пузырный занос	Хориокарцинома
Плевра Брюшина	Мезотелий	Доброкачественная мезотелиома	Злокачественная мезотелиома
Гладкомышечная ткань	Мышечная оболочка пищевода, желудка, кишечника, матки	Лейомиома	Лейомиосаркома
Поперечно-полосатая мышца	Мускулатура скелета	Рабдомиома	Рабдомиосаркома

МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ОПУХОЛИ И ОРГАНИЗМА

Возникновение и развитие опухоли в организме не является абсолютно автономным процессом. Сам факт трансформации нормальной клетки в опухолевую и дальнейший ее рост — реакция организма на действие различных факторов внешней и внутренней среды: канцерогенов химической, биологической и физической природы.

Взаимодействие опухоли и организма осуществляется при участии всех физиологических систем — нервной, эндокринной, иммунобиологического надзора (ИБН), кровообращения и других. Воздействие организма на новообразование может осуществляться через изменение кровоснабжения и иннервации новообразования и окружающих его тканей, действия на него биологически активных веществ (БАВ) (гормонов, медиаторов, цитокинов и других), факторов системы иммунобиологического надзора (Ig, лимфоцитов, мононуклеарных фагоцитов, гуморальных факторов системы неспецифической защиты организма) и других.

Результат взаимодействия опухоли и организма может быть различным.

- Гибель бластомных клеток. Это наблюдается наиболее часто. В организме среди большого числа постоянно образующихся различных клеток-мутантов имеются и опухолевые. Однако они, как правило, сразу же обнаруживаются и уничтожаются при участии факторов системы ИБН.

- Латентное, «дремлющее» состояние опухолевых клеток. Они делятся, образуя сравнительно небольшой клон бластомных клеток, не имеющих стромы. Трофика их обеспечивается за счет диффузии веществ, содержащихся в межклеточной жидкости. Как правило, при этом не наблюдаются признаков инвазии клеток бластомы в окружающую нормальную ткань. Такую форму опухолевого роста обозначают как неинвазивную, или «рак на месте» — cancer in situ. Подобное состояние может наблюдаться в течение ряда лет. Оно может завершиться либо гибелью клеток бластомы (при активации факторов системы ИБН), либо интенсификацией ее роста — приобретением способности к инвазии в окружающие ткани, метастазированию и другим (при снижении эффективности факторов системы ИБН).

- Прогрессирующее формирование новообразования с нарастанием степени его атипизма. При этом условно можно выделить две разновидности воздействия опухоли на организм: местное и общее.

Местные эффекты новообразования характеризуется следующими феноменами:

- ✓ инвазивным ростом, сочетающимся со сдавлением и деструкцией окружающей нормальной ткани, нарушением микрогемо- и лимфоциркуляции, развитием функциональной недостаточности ткани или органа;

- ✓ образованием и выделением в межклеточную жидкость метаболитов, в том числе обладающих свойствами БАВ (гормонов, факторов роста, ферментов, иммунодепрессантов и др.), способных вызвать дисфункцию органов;

- ✓ подавлением активности местных факторов системы ИБН — фагоцитирующих клеток, лимфоцитов, лизоцима, интерферона и других, что способствует прогрессии опухолевого роста, а также развитию воспаления.

Паранеопластические синдромы. Системное влияние новообразований проявляется развитием ряда общих неспецифических синдромов. Их называют паранеопластическими. К наиболее клинически значимым из них относятся кахексия и иммунопатологические состояния.

Кахексия

Кахексия у онкологических больных характеризуется общей слабостью и значительным похуданием.

Причины

- ✓ Поглощение опухолевыми клетками субстратов метаболизма и пластических процессов, что существенно расстраивает обмен веществ в организме в целом.

✓ Интоксикация организма продуктами распада опухоли и окружающих ее тканей.

✓ Избыточное образование макрофагами и моноцитами организма фактора некроза опухоли α (ФНО α). Последний усиливает катаболизм липидов в организме, в связи с чем этот фактор называют также кахектином.

✓ Снижение аппетита, что связывают с опухолевой интоксикацией организма и психической депрессией пациентов.

✓ Болевой синдром (при распаде опухоли, сдавлении ею окружающих тканей или прорастании в них).

✓ Кровотечение из распадающейся ткани новообразования или аррозированных стенок сосудов при инфильтрации их опухолью.

✓ Нарушения питания, пищеварения и всасывания веществ в желудке и/или кишечнике при развитии в них опухолей или их метастазов.

Иммунопатологические состояния

У онкологических больных часто развиваются различные инфекции вследствие наличия у них своеобразного синдрома приобретённого иммунодефицита.

Причины

✓ Антигенная перегрузка иммунной системы различными белками, образующимися при распаде опухолей.

✓ Иммуносупрессивное действие избытка глюкокортикоидов, обнаруженного при росте опухолей (что связывают с развитием стрессорного состояния).

✓ Повышение активности Т-супрессоров при росте некоторых опухолей (например, гепатом).

✓ Дефицит субстратов, необходимых для пролиферации и дифференцировки иммуноцитов.

У онкологических больных находят и другие иммунопатологические состояния: аллергические реакции, болезни иммунной аутоагрессии, патологическая толерантность.

Другие паранеопластические синдромы

✓ Психоневрологические синдромы (психозы, слабоумие, нейропатии, нейротрофические расстройства).

✓ Эндокринопатии. Являются результатом нарушения продукции, инкреции и эффектов гормонов, выделяемых как гормональноактивными опухолями так и непораженными blastomой эндокринными железами.

✓ Тромбогеморрагические синдромы.

✓ Анемии.

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОРГАНИЗМА

Воздействие на организм канцерогенных агентов, активация онкогенов и даже образование опухолевой клетки далеко не всегда приводят к формированию опухоли. Это возможно лишь при наличии важного условия — снижения эффективности механизмов противоопухолевой защиты.

Антибластомная резистентность — свойство организма препятствовать проникновению канцерогенных агентов в клетку, ее ядро и (или) их действию на геном; обнаруживать и устранять онкогены или подавлять их экспрессию; обнаруживать и разрушать опухолевые клетки, тормозить их рост.

Различают антиканцерогенные, антимутационные и антицеллюлярные механизмы противоопухолевой защиты (рисунок 6).

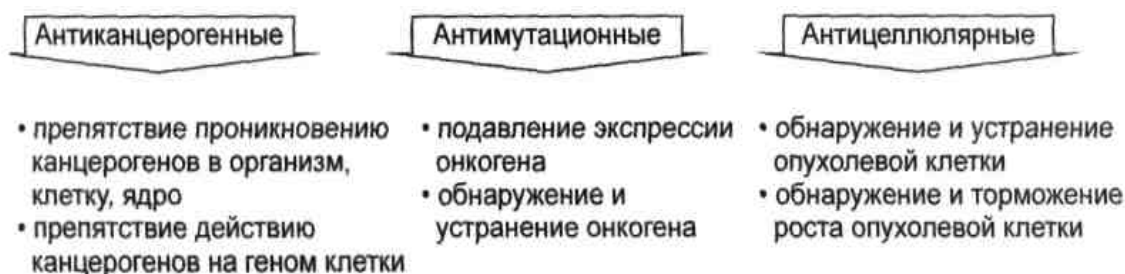


Рисунок 6 — Механизмы противоопухолевой защиты организма

Антиканцерогенные механизмы

Антиканцерогенные механизмы обеспечивают торможение и (или) блокаду проникновения канцерогенов в клетку, ее ядро, действие их на геном и инактивацию и элиминацию бластомогенных агентов из клетки и организма.

• Механизмы, препятствующие действию химических канцерогенных факторов

Физико-химическая фиксация (например, глюкуронизация, сульфатирование) и удаление из организма (с мочой, экскрементами, слюной, желчью, потом).

Поглощение канцерогенов в процессе фагоцитоза, сочетающееся с их инактивацией и разрушением.

Инактивация бластомогенных агентов как гаптенных при помощи антител (АТ) и Т-лимфоцитов с последующей их деструкцией и элиминацией из организма.

Конкурентная блокада неканцерогенными метаболитами клеточных рецепторов, с которыми способны взаимодействовать истинные бластомогенные вещества.

Разрушение и(или) инактивация канцерогенов в клетках и биологических жидкостях в процессе их окисления, восстановления, деметилирования, глюкуронизации, сульфатирования.

Ингибирование («гашение») свободных радикалов и гидроперекисей органических и неорганических соединений ферментативными и неферментными факторами антиоксидантной защиты.

- Механизмы, препятствующие действию онкогенных вирусов

Инактивация вирусов Ig, образуемыми плазматическими клетками под влиянием антигенных вирусных белков. Ig взаимодействуют с вирусом и препятствуют его контакту с рецепторами мембран клеток. Это предотвращает проникновение нуклеиновой кислоты вируса в ядро клетки (трансфекцию) и ее опухолевую трансформацию.

Ингибирование интерферона — белками, тормозящими или блокирующими процесс внутриклеточной репликации вирусов.

Обнаружение и разрушение вирусосодержащих клеток организма неспецифическими цитолитическими клетками. Такой способностью обладают естественные киллеры, цитотоксические Т-лимфоциты, мононуклеарные фагоциты.

- Механизмы, препятствующие действию канцерогенов физической природы.

Улавливание и(или) инактивация свободных радикалов кислорода, липидов, других органических и неорганических веществ.

Таковыми свойствами обладают:

✓ супероксиддисмутаза (СОД), катализирующая реакцию взаимодействия радикалов O_2 при участии H^+ с образованием H_2O_2 ;

✓ неферментные «гасители» радикалов, например токоферолы, соединения глутатиона.

Разрушение перекисей и гидроперекисей различных веществ (кислорода, липидов, белков). К эндогенным антиперекисным агентам относятся каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктаза. Если антиканцерогенные механизмы оказались неэффективными, то бластомогенные агенты активируют онкогены.

Антимутационные механизмы

Антимутационные механизмы обеспечивают обнаружение, устранение или подавление активности онкогенов. Реализуются антимутационные механизмы при участии онкосупрессоров и систем репарации ДНК.

При недостаточности антимутационных механизмов и активации онкогенов нормальная клетка приобретает опухолевый генотип и характерные для него фенотипические признаки. Это служит сигналом для включения антицеллюлярных механизмов противоопухолевой защиты.

Антицеллюлярные механизмы

Антицеллюлярные механизмы обеспечивают обнаружение и разрушение генотипически и фенотипически чужеродных для организма опухолевых клеток или торможения их роста. Сигналом для активации антицеллюлярных механизмов противоопухолевой защиты организма является генетическая чужеродность клеток бластомы.

Различают неиммунные (неспецифические) и иммунные (специфические) антицеллюлярные механизмы.

- *Неиммунные механизмы*

Эти механизмы осуществляют надзор за сохранением нормального (индивидуального и однородного) клеточного состава организма. Реализуют эти механизмы как клетки, так и гуморальные факторы.

- ❖ Канцеролитические клетки: фагоциты, естественные киллеры, цитотоксические Т-лимфоциты.

- ❖ ФНО α .

Онколитический эффект ФНО α обеспечивается благодаря его комплексному действию:

- ✓ усилению образования активных форм кислорода макрофагами и нейтрофилами, находящимися в ткани новообразования;

- ✓ активации процесса тромбообразования в микрососудах опухоли, её ишемии и некроза;

- ✓ активации секреции лейкоцитами цитокинов с высоким канцеролитическим эффектом (например, ИЛ и ИФН).

- ❖ Факторы аллогенного торможения и деструкции генетически чужеродных клеток. Такими факторами являются специфические для каждого типа клеток метаболиты, а также некоторые цитокины. Воздействие их на единичные опухолевые клетки обуславливают нарушение метаболизма в них, функции и, в конце концов, гибель их.

- ❖ Факторы контактного торможения, подавляющие перемещение и пролиферацию опухолевых клеток.

- ❖ α -липопротеины (ЛП) сыворотки крови и других биологических жидкостей. Доказано их прямое канцеролитическое действие в культуре опухолевых клеток и отсутствие его в культуре нормальных клеток. У пациентов с новообразованиями уровень α -ЛП крови существенно снижен.

Указанные (а также некоторые другие) неспецифические антицеллюлярные механизмы противоопухолевой защиты имеют важное значение. Однако эти механизмы недостаточно эффективны. Многие опухолевые клетки способны ускользать от их действия. В связи с этим важное значение в системе противоопухолевой защиты принадлежат специфическим факторам.

- *Иммунные механизмы*

Эти механизмы реализуют клеточное и гуморальное звенья иммунитета.

- ❖ Цитотоксические Т-лимфоциты, стимулированные опухолевыми Аг Т-киллеры оказывают цитолитический эффект двояко:

- при непосредственном контакте с опухолевой клеткой;

- опосредованно (дистантно) путем выделения в биологические жидкости организма различных цитотоксических агентов.

- ❖ Специфические АТ, вырабатываемые плазматическими клетками в связи с появлением в организме опухолевых Аг.

Цитотоксический эффект противоопухолевых АТ эффективен в основном в отношении отдельных бластомных клеток (например лейкозных). Это объясняется возможностью контакта антигенных детерминант опухолевой клетки и молекулами АТ. Клетки, находящиеся в составе опухолевого узла, мало доступны для Ig.

Почему же столь мощные антицеллюлярные механизмы противоопухолевой защиты не всегда эффективны? Этому есть несколько причин:

- ❖ канцерогенные агенты, вызывая опухоли, одновременно существенно подавляют и активность факторов антибластомной защиты;

- ❖ новообразование обуславливает развитие патологической толерантности к нему. Это достигается путем:

- ✓ потенцирования состояния иммунодепрессии;

- ✓ экранирования антигенных детерминант бластомы;

- ✓ блокады рецепторов киллеров свободными (отделившимися от опухолевых клеток);

- ✓ антигенными структурами, а также некоторыми другими путями.

- ❖ в опухолевых клетках антигенные детерминанты часто мало- или недоступны для контакта с Ig и специфическими Т-киллерами;

- ❖ Аг опухоли могут быть «своими» для иммунной системы, и поэтому бластомные клетки не подвергаются уничтожению. Примером могут служить обнаруживаемые в некоторых опухолях эмбриональные белки, к которым имеется физиологическая толерантность;

- ❖ клетки новообразования способны менять свой антигенный профиль. В основе этого лежит высокая степень опухолевой прогрессии, обусловленная постоянно происходящими мутациями различных генов клеток бластомы.

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Диагностика злокачественного новообразования, как и любой другой патологии, основывается на анализе данных опроса больного, физикального исследования, включающего осмотр, пальпацию, перкуссию и аускультацию, и результатов дополнительных (лабораторных, инструментальных) методов исследования. Большинство злокачественных новообразований на ранних стадиях не имеют патогномоничных симптомов, протекает под маской неопухолевой патологии. Развернутая клиника появляется лишь по достижении новообразованием значительных размеров, когда у значительной части больных уже имеются отдаленные метастазы. Исследования кинетики роста злокачественных новообразований показали, что $\frac{3}{4}$ времени

развития опухоли приходится на доклинический этап. Так, согласно модели рака молочной железы, разработанной J. Schwartz (1961), до достижения опухолью объема 1 см^3 , когда она может проявляться клинически, должно произойти 30 ее удвоений, клеточный пул при этом достигает 10^9 . А уже после 40 удвоений (количество клеток при этом достигает 10^{13} , опухолевая масса — 1 кг) наступает гибель макроорганизма. То есть, только $\frac{1}{4}$ *естественной истории роста* приходится на клинический этап, лишь в начальном периоде которого в настоящее время возможно проведение радикального лечения. Для своевременной постановки диагноза врачу, наряду со специальными знаниями по онкологии, необходимо развитое клиническое мышление, представляющее собой, по Р. Хэгглину, способность интуитивно, как бы внутренним взглядом, охватить всю клиническую картину как нечто целое и связать ее с аналогичными прежними наблюдениями. Схематически алгоритм диагностики злокачественного новообразования представлен на рисунке 8.

В силу скрытого течения большинства злокачественных новообразований, к числу наиболее важных и перспективных методов их диагностики относится определение онкомаркеров, присутствие и изменение концентрации которых в периферической крови и других биологических жидкостях организма коррелирует с наличием и ростом опухоли. Онкомаркеры могут быть опухолеспецифичными (продуцируются только опухолевыми клетками) и ассоциированными с опухолью (продуцируются нормальными клетками в меньшем количестве). Определение онкомаркеров необходимо для решения следующих задач:

- 1) выявление группы риска, требующее дополнительного обследования или более тщательного наблюдения;
- 2) выявление онкологического заболевания на ранних стадиях для своевременного эффективного лечения;
- 3) определение чувствительности к различным видам терапии (например, гормональной) для составления индивидуальной схемы лечения;
- 4) определение эффективности проведенной терапии;
- 5) выявление рецидивов заболевания на доклинических этапах. К опухолевым маркерам относятся онкогены, протоонкогены, онкобелки, различные факторы роста и их рецепторы (в некоторых случаях также являющиеся продуктами онкогенов), рецепторы стероидных и пептидных гормонов, супрессорные гены и продукты их экспрессии, протеазы, участвующие в процессах метастазирования.



Рисунок 8 — Алгоритм диагностики злокачественного новообразования

До 50-х годов XX в. *хирургическое лечение* оставалось ведущим в лечении злокачественных заболеваний. Основными принципами онкохирургии являются:

- ♦ *абластичность* (недопущение рассеивания опухолевых клеток при выполнении вмешательства);
- ♦ *удаление опухоли в пределах анатомической зоны*, единым блоком с регионарными лимфоузлами, с учетом особенностей лимфогенного метастазирования;
- ♦ *удаление опухоли в «футляре» из окружающих здоровых тканей.*

Однако соблюдение этих принципов в полном объеме при хирургическом лечении распространенных опухолей, с которыми до настоящего времени в большинстве случаев приходится сталкиваться онкологам, не всегда возможно. В связи с этим все возрастающую роль играет сочетание

хирургического вмешательства с *лучевой терапией*, получившее название *комбинированного лечения*. Еще в 1931 г. один из основоположников отечественной онкологии Н. Н. Петров отметил, что при распространенной стадии опухолевого процесса наилучшие результаты могут быть достигнуты при использовании комбинации первоначального лучевого и последующего хирургического методов лечения, поскольку снижается жизненная энергия злокачественных клеток и уменьшается опасность их имплантации в рану во время операции.

Со второй половины XX века активно разрабатываются лекарственные препараты для лечения злокачественных опухолей. К методам медикаментозной терапии злокачественных новообразований относятся *химиотерапия, гормонотерапия, иммунотерапия*. Сочетание оперативного вмешательства с лекарственной терапией получило название *комплексного лечения*. Лучевая и химиотерапия широко применяются для паллиативного лечения распространенных форм новообразований, а при некоторых опухолях, высокочувствительных к действию ионизирующей радиации и цитостатиков, таких как лимфогранулематоз, гемобластозы, применяются в качестве самостоятельных методов радикального лечения. В настоящее время. Около 60–75% онкологических больных подлежат комбинированному и комплексному лечению, которое позволяет на 15–20% улучшить отдаленные результаты. В настоящее время активно разрабатываются способы повышения чувствительности опухолевых клеток к лучевой терапии и химиотерапии, такие как локальная и общая гипертермия. Применение методов лекарственной и лучевой терапии в условиях модифицирующего воздействия различных физических и химических факторов получило название *многокомпонентного лечения*.

Профилактика возникновения (развития) злокачественных новообразований является неотъемлемой частью общей стратегии противораковой борьбы.

Современные знания в области онкологии таковы, что уже сегодня можно:

- предотвратить по крайней мере одну треть случаев заболеваний злокачественными новообразованиями;
- излечить еще одну треть за счет раннего выявления и эффективного лечения;
- продлить жизнь и(или) улучшить качество жизни еще у одной трети онкологических больных.

Многочисленные исследования в области эпидемиологии рака позволили установить, что в его развитии в качестве факторов риска могут в разной степени выступать факторы внешней среды, профессиональные вредности, привычки, образ жизни, ряд биологических (биотических) агентов, лекарственных препаратов и терапевтических воздействий. И если

причиной 90–95% злокачественных опухолей являются канцерогенные факторы внешней среды и образа жизни, то из них удельный вес курения составляет 30%, особенностей питания — 35%. На долю инфекционных агентов приходится 10%, профессиональных канцерогенов — 4–5%, ионизирующего излучения — 4–5%, ультрафиолетового излучения — 2–3%, потребления спиртных напитков — 2–3%, загрязнения атмосферного воздуха — 1–2%, репродуктивных факторов — 4–5% и низкой физической активности — 4–5%.

Различают следующие виды профилактики рака:

♦ **первичную (гигиеническую) профилактику**, направленную на предотвращение или снижение негативного влияния на человека многочисленных экзогенных и эндогенных канцерогенных и коканцерогенных факторов и создание для него жизненных условий, способствующих оптимальным проявлениям нормальных физиологических процессов;

♦ **вторичную (клиническую) профилактику**, представляющую собой своевременное выявление и эффективное лечение предопухолевых заболеваний;

♦ **третичную профилактику**, которая подразумевает снижение и предотвращение смертности от рака путем лечения уже существующего заболевания, предупреждения его рецидивов, а также развития другой формы новообразования.

Рекомендации по борьбе со злокачественными новообразованиями, подготовленные, декларируют: «Многие показатели здоровья населения могут быть улучшены, а смертность от рака значительно снижена, если мы будем придерживаться более здорового образа жизни».

Коллектив из 42 ведущих специалистов-онкологов Европы разработал следующие рекомендации в области первичной профилактики рака:

♦ не курите; если же вы курите — остановитесь. Если вы не можете бросить курить, то не курите в присутствии некурящих;

♦ старайтесь избегать ожирения;

♦ будьте подвижными и активными, старайтесь заниматься физкультурой каждый день;

♦ увеличьте ежедневное потребление и ассортимент овощей и фруктов; старайтесь включать в свой рацион не менее 5 раз в день различные фрукты и овощи (в сутки их следует употреблять не менее 400 г). Ограничьте употребление продуктов, содержащих жиры животного происхождения;

♦ если вы употребляете алкоголь, будь то пиво, вино или крепкие напитки, то мужчинам следует уменьшить количество до 2 порций в день, а женщинам до 1 порции в день;

♦ старайтесь избегать избыточного солнечного воздействия. Особенно важно защищать от солнца детей и подростков. Люди, склонные к солнечным ожогам, должны применять защитные меры в течение всей своей жизни;

♦ строго следуйте правилам, предупреждающим любой контакт с веществами, вызывающими рак.

При выявлении злокачественной опухоли на ранней стадии многократно повышается вероятность ее успешного лечения. Своевременное обнаружение предопухолевых заболеваний и злокачественных опухолей на доклинической (бессимптомной) стадии возможно только в рамках широкомасштабных государственных программ скрининга онкологических заболеваний (систематическое использование различных методов исследования с целью выявления лиц, имеющих повышенный риск определенного заболевания). В настоящее время доказана эффективность скрининга для опухолей молочной железы, шейки матки, толстого кишечника.

Тестовый контроль

Укажите правильные ответы:

1. Первая стадия химического канцерогенеза называется:

Варианты ответа:

- а) промоцией;
- б) коканцерогенезом;
- в) прогрессией;
- г) инициацией;
- д) проканцерогенезом.

2. Фактор некроза опухолей-α (ФНОα) вызывает в организме:

Варианты ответа:

- а) кахексию больного;
- б) активизирует цитотоксичность макрофагов;
- в) индуцирует терминальную дифференцировку опухолевых клеток;
- г) ослабляет антигенность опухолевых клеток;
- д) активизирует естественные киллеры.

3. Выберите свойства, характеризующие опухолевые клетки:

Варианты ответа:

- а) отсутствие контактного торможения при росте в культуре;
- б) усиление сил сцепления между клетками;
- в) увеличение концентрации на мембране клетки сиаловых кислот;
- г) увеличение внутриклеточного содержания Ca^{++} ;
- д) уменьшение содержания в цитоплазме Ca^{++} ;
- е) повышенное содержание протеиназ на поверхности клетки;
- ж) феномен «заимствования» плазматина у макрофагов.

4. Назовите метаболические особенности, которые характерны для опухолевой ткани:

Варианты ответа:

- а) активируется гликолиз;
- б) усиливается тканевое дыхание;
- в) накапливаются недоокисленные продукты (молочная кислота и др.);
- г) содержание молочной кислоты снижается;
- д) происходит сдвиг рН в кислую сторону.

5. Назовите признаки, характерные для опухолевой прогрессии:

Варианты ответа:

- а) нарастающая анаплазия клеток;
- б) потеря автономности;
- в) инвазивность;
- г) инфильтрирующий рост;
- д) усиление процессов конечной дифференцировки клеток;
- е) усиление антигенной стимуляции организма опухолевыми клетками.

Ответы: 1 — Г; 2 — А, Б, В, Д; 3 — А, Г, Е, Ж; 4 — А, В, Д; 5 — А, В, Г.

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. Лекционный материал.
2. Онкология: учеб. пособие / Н. Н. Атоненкова [и др.] ; под общ. ред. И. В. Залуцкого. — Мн.: Выш. шк., 2007. — 703 с.
3. Энциклопедия клинической онкологии: руководство для практикующих врачей / М. И. Давыдов [и др.] ; под общ. ред. М. И. Давыдова, Г. Л. Вышковского. — М. : РЛС-2005, 2004. — 1536 с.
4. Патологическая физиология: учеб. / Н. Н. Зайко [и др.]; под ред. Н. Н. Зайко и Ю. В. Быця. — 4-е изд. — М. : МЕДпресс-информ, 2007. — 640 с.
5. *Литвицкий, П. Ф.* Патофизиология: учеб.: в 2 т. Т 1. / П. Ф. Литвицкий. — М. : ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 752 с.
6. *Трапезников, Н. Н.* Онкология: учеб. / Н. Н. Трапезников, А. А. Шайн. — М. : Медицина, 1992. — 400 с.
7. *Угляница, К. Н.* Общая онкология: учеб. пособие / К. Н. Угляница, Н. Г. Луд, Н. К. Угляница. — Гродно: ГрГМУ, 2007. — 818 с.

Дополнительная

1. Патологическая физиология: учеб. для мед. вузов / А. Д. Адо [и др.] ; под общ ред. А. Д. Адо. — М. : Триада-х, 2002. — С. 296–320.
2. Патофизиология. Курс лекций: учеб. пособие / П. Ф. Литвицкий [и др.] ; под ред. П. Ф. Литвицкого. — М. : Медицина, 1997. — С. 252–282.

СОДЕРЖАНИЕ

Патофизиология опухолевого роста	3
Общая характеристика основных видов нарушений тканевого роста	4
Этиология опухолей. Химические, физические и биологические бластомогенные факторы. Коканцерогены и синканцерогены	7
Теории патогенеза опухолевого роста. Этапы канцерогенеза. Механизмы формирования атипизма опухолей	11
Опухолевые маркеры	21
Пути метастазирования опухолевых клеток. Рецидивирование	22
Общая характеристика доброкачественных и злокачественных опухолей	24
Механизмы взаимоотношения опухоли и организма	26
Противоопухолевая резистентность организма	29
Принципы диагностики, лечения и профилактики злокачественных новообразований	32
Тестовый контроль	37
Литература	39

Учебное издание

Атаманенко Ирина Анатольевна
Михайлов Игорь Викторович

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

**Учебно-методическое пособие
для студентов 3 курса медицинских вузов**

Редактор *Т. Ф. Рулинская*
Компьютерная верстка *Ж. И. Цырыкова*

Подписано в печать 21 04. 2008
Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 65 г/м². Гарнитура «Таймс»
Усл. печ. л. 2,33. Уч.-изд. л. 2,5. Тираж 80 экз. Заказ № 133

Издатель и полиграфическое исполнение
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5
ЛИ № 02330/0133072 от 30. 04. 2004