

***«Нет на земле человека, который мог бы сказать, что такое рак.»**

Рудольф Вирхов

***«Рак – это эксцесс роста автономного характера.»**

Л. Ашофф

***«Опухоль – эксцессы роста, выходящие за пределы нормального плана строения организма.»**

В. Fisher-Wasels

***«Рак – это победа клеточного эгоизма над клеточным альтруизмом»**

Киселёв

***«Плюс рост, минус дифференцировка.»**

Формула рака

Опухоль –

патологическое разрастание, отличающееся от других разрастаний (гиперплазия, гипертрофия, регенерация после повреждений) наследственно закрепленной способностью к неограниченному, неконтролируемому росту

избыточная (ненормальная) масса ткани, которая возникает в результате чрезмерного неконтролируемого клеточного роста, сохраняющегося даже после прекращения влияния факторов, вызвавших этот рост

Опухоль –

патологическая неконтролируемая организмом пролиферация клеток с автономией обмена веществ и существенными различиями в строении и свойствах

Опухоль – избыточное, продолжающееся после прекращения действия вызвавших его причин, некоординированное с организмом, патологическое разрастание тканей, состоящее из клеток, ставших атипичными в отношении дифференцировки и роста и передающих эти свойства своим производным.

По Л.М.Шабаду (1961)

Проблемы онкологии

Опухоли являются одной из наиболее важных и сложных проблем современности. Опухолевый рост это одно из самых загадочных явлений биологии и медицины

Биологическая

Социальная

Экономическая

Психологическая

Политическая

Актуальность проблемы

Происходит значительное увеличение частоты заболеваний опухольями. По прогнозам ученых злокачественная онкологическая заболеваемость к 2020 году может составить 16 млн. человек против 10 млн. в 2000 году.

Смертность от злокачественных опухолей стоит на втором месте в мире, уступая только смертности от сердечно - сосудистых заболеваний. Ежегодно в мире умирает 2-2,5 млн онкологических больных.

Актуальность проблемы

Относительное: улучшается онкологическая диагностика, появляются более эффективные методики лечения, растет численность населения земного шара, удлиняется средняя продолжительность жизни людей, а опухоли - чаще всего болезни пожилого возраста. И.В.Давыдовский, подчеркивая эту особенность опухолей, говорил, что «человек должен “доживать” до своего рака».

Абсолютное: увеличение числа заболеваний злокачественными опухолями, особенно в городах, что в первую очередь связано с неблагоприятными экологическими факторами.

Следовательно, снижение заболеваемости может быть достигнуто за счет профилактики рака, а также за счет улучшения диагностики и лечения.

Пока не существует достаточно эффективных радикальных методов лечения опухолей.

Актуальность проблемы

были во все времена, но на ранних исторических периодах реже, чем в настоящее время

не только у людей, но и у животных и растений

в любом возрасте, но частота увеличивается с возрастом

в любой области тела, но в одних органах чаще, в других реже

во всех странах, но чаще в цивилизованных

во все времена, но на ранних исторических периодах реже, чем в настоящее время

Палеонтология - следы остеомы на костях динозавров, ископаемые растения - корончатые галлы.

Опухолевый процесс если не так же древен, как все живое на Земле, то, во всяком случае, он появился на достаточно ранних стадиях эволюции.

не только у людей, но и у животных, растений

Опухоли не являются уделом только человека, как говорит видный американский иммунолог *Каудри*, это – «страдание движущихся потоков протоплазмы».

Это общебиологическое явление, свойственное многим организмам. Все **млекопитающие**, (исключение - морские свинки чрезвычайно редко), у многих **птиц**. Среди **пойкилотермных** животных - часто болеют рыбы (у осетровых- эпидемический характер).

Беспозвоночные: пчелы, мухи, моллюски, ракообразные.

Растения - корончатые галлы.

Опухоли - это патологический процесс, свойственный живому вообще.

не только у людей, но и у животных, растений

Изю всего живого мира именно человек наиболее часто болеет опухолями. Следовательно, на развитие опухолей у человека могут влиять условия труда и быта, то есть социальные факторы. Это подтверждается, в частности, тем фактом, что у домашних животных злокачественные новообразования встречаются чаще, чем у их диких сородичей.

*в любой области тела, но в одних органах чаще,
в других реже*

мужчины

Рак лёгкого

Рак желудка

Рак кожи

Опухоли лимфатической
ткани

Рак прямой и ободочной
кишки

женщины

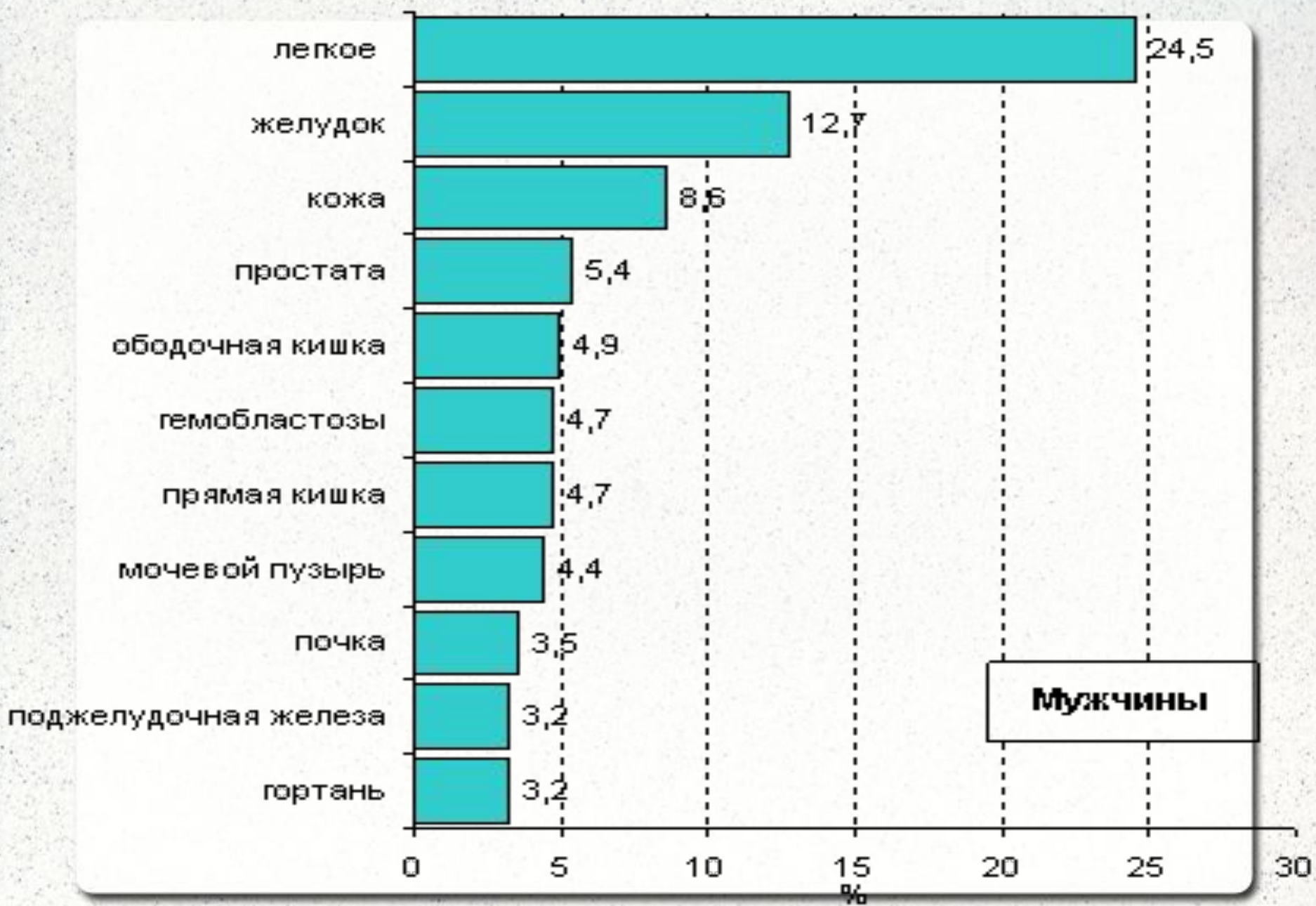
Рак молочной железы

Рак кожи

Рак желудка

Рак шейки матки

Рак лёгкого



молочная железа

19,3

кожа

12,7

желудок

8,9

ободочная кишка

6,6

тело матки

6,5

шейка матки

5,3

яичник

5

прямая кишка

4,8

легкое

4,4

гемобластозы

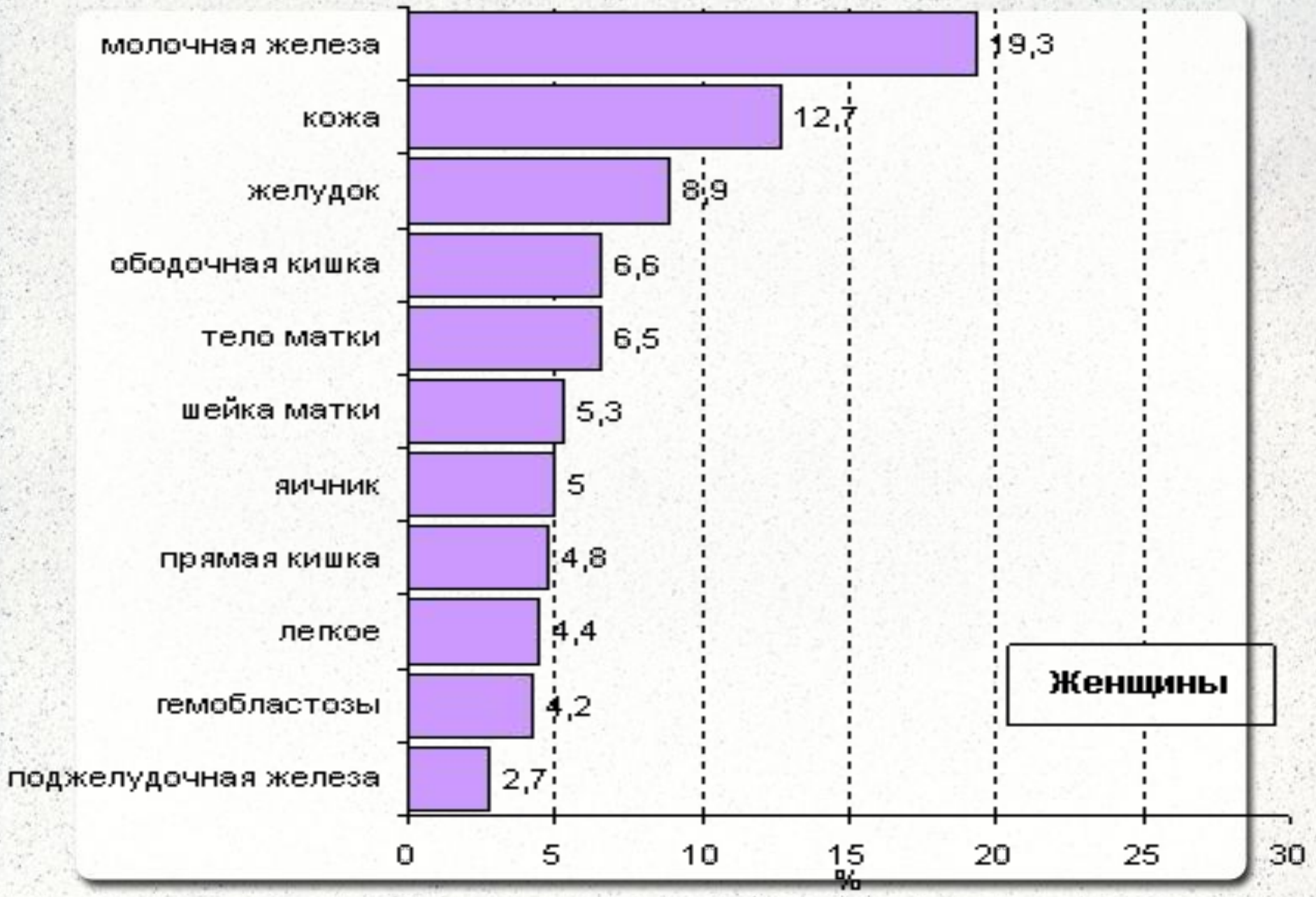
4,2

поджелудочная железа

2,7

Женщины

0 5 10 15 20 25 30
%



Опухоль –

Новообразование

Неоплазма (neoplasm)

Бластома (blastoma)

Тумор (tumor)

Онкос (oncos)

Рак (cancer)

Карцинома (carcinoma)

Саркома (sarcoma)

Benignus – доброкачественный рост

Malignus – злокачественный рост

Доброкачественные:

Название: корень названия исходной ткани + окончание «ома»

Плоский эпителий *Плоскоклеточная папиллома*

Железистый эпителий *Аденома*

Соединительная ткань *Фиброма*

Жировая ткань *Липома*

Гладкомышечная ткань *Лейомиома*

Костная ткань *Остеома*

Хрящевая ткань *Хондрома*

Лимфоидная ткань *Лимфома*

Поперечно-полосатая мышечная ткань *Рабдомиома*

Злокачественные:

Из эпителиальных клеток – рак, из производных мезенхиальной ткани – саркомы

Предстательная железа, лёгкие, молочная железа, прямая кишка

Карцинома

Из меланоцитов Меланома

Из соединительной ткани, костей и мышц Саркома

Из стволовых клеток и костного мозга Лейкоз

Из лимфатической ткани Лимфома

Из зародышевых клеток Тератома

Из глиальных клеток Глиома

Из ткани плаценты Хориокарцинома

Классификация TNM

T (tumor, опухоль) – величина опухоли

N (nodes, узлы) – наличие метастазов в регионарных лимфоузлах

M (metastasis) – наличие отдалённых метастазов

Признак

Доброкачественные опухоли

Злокачественные опухоли

Темпы роста

Медленный рост

Быстрый рост

**Характер роста
по отношению к
прилежащим
тканям**

**Экспансивный (тип
роста – опухоль «сама
в себе»), раздвигая
прилежащие ткани,
иногда сдавливая их,
но не повреждая, что и
приводит часто к
необходимости ее
удаления. Не выходит
за рамки ткани, в
некоторых случаях
инкапсулируются.**

**Инвазивный рост,
инфильтрируют ткани.
Не имеют оболочки**

Признак

**Доброкачественные
опухоли**

Злокачественные опухоли

**Степень
зрелости,
дифференцировка
и клеток**

**Зрелые, хорошо
дифференцированны
е клетки**

**Незрелые, с разной
степенью недостаточности
дифференцировки,
следствием этого является
утрата изначальной
функциональности клетки.
Характерный признак –
анаплазия: сходство
опухолевой клетки с
эмбриональной. Но не
тождественны
эмбриональным, т.к. их рост
не сопровождается
дифференцировкой.**

Признак	Доброкачественные опухоли	Злокачественные опухоли
Вид атипизма	<p>Тканевой атипизм. Зрелые дифференцированные клетки с незначительной степенью атипии, слабо отличается от окружающей здоровой ткани.</p>	<p>Тканевой и клеточный. Полностью или частично недифференцированные клетки, многие находятся в митозе, существенно отличается от окружающей здоровой ткани</p>
Метастазы	<p>Отсутствие склонности к метастазированию</p>	<p>Способны к диссеминации, следствием является образование метастазов: лимфогенные, гематогенные, периневральные, имплантационные.</p>

Признак	Доброкачественные опухоли	Злокачественные опухоли
Клиническое значение	Невелико. Не оказывают неблагоприятного воздействия на организм. Кроме тех случаев, когда локализация опухоли является фактором, угрожающим жизнедеятельности организма (опухоли головного мозга, сдавливающие нервные центры)	Образуют перифокальные очаги воспаления, нарушают обмен, вызывают интоксикацию. Оказывают генерализованное воздействие на организм.
Некрозы опухолевой ткани	Встречаются редко (в крупных и длительно существующих опухолях)	Характерный признак, более выраженный в поздних стадиях

Признак	Доброкачественные опухоли	Злокачественные опухоли
Рецидивы после удаления	После полного хирургического удаления, как правило, не рецидивируют	После полного хирургического удаления нередко рецидивируют
Прогнозы	Обычно благоприятный прогноз. Иногда под воздействием различных факторов окружающей среды доброкачественная опухоль подвергается малигнизации (озлокачествлению)	Нередко (часто) неблагоприятный прогноз

Малигнизация

Процесс озлокачествления тканей

Могут подвергаться любые неопухолевые ткани и доброкачественные опухоли

Признаками малигнизации являются:

нарушение размножения клеток,

нарушение дифференцировки клеток,

изменение морфологии клеток с нарушением её функции,

прогрессирующий рост опухоли,

развитие метастазов,

особый характер взаимодействия между опухолью и организмом.

Этиология

теории

- Опухолевый рост – полиэтиологический типовой патологический процесс
- Факторы канцерогенные или бластомогенные
- Канцерогены – это вещества или факторы внешней или внутренней среды, способные превращать нормальную клетку в опухолевую
- все канцерогены генотоксичны, то есть вызывают повреждения ДНК.

*Этиология
теории канцерогенеза*

Физическая
Химическая
Биологическая
Наследственная

Клеточное направление в онкологии

Французский врач М.Биша (1801 г.), немецкий врач и физиолог И. Мюллер (1838 г.) доказали, что опухоли человека имеют клеточное строение.

Р.Вирхов, 1853 год «Теория раздражения»

«Omnis cellula ex cellula.»

Опухолевая клетка, как и всякая клетка организма, образуется только из клеток.

Разработано в противовес всем разновидностям гуморальных теорий.

Физический канцерогенез

Ионизирующая радиация и радиоактивные вещества

Солнечная радиация

Ультрафиолетовые лучи

Инфракрасные лучи

Термический фактор

Механический фактор

Физический канцерогенез

Фрикен – производитель трубок – радиодерматит и карцинома

Женщины – работницы часовых заводов

Хиросима и Нагасаки – лейкозы даже в 3 поколении

Авария на Чернобыльской АЭС – лейкозы и рак щитовидной железы (дети)

Врачи-рентгенологи – рак кожи и лейкозы чаще в 6-10 раз

Физический канцерогенез

Первый случай лучевого рака кожи описан в 1902 году. Частота и виды злокачественных новообразований, индуцированных ионизирующим излучением, зависят от многих факторов, в том числе от проникающей способности излучения, характера воздействия, органотропности радионуклидов, распределения дозы во времени.

Источники: космос, полезные ископаемые, технологические процессы, ядерные взрывы и аварии, диагностическая (медицинская и немедицинская) и лечебная аппаратура.

Физический канцерогенез

Канцерогенное действие радиации может суммироваться с действием других канцерогенных агентов, а также их активировать (в эксперименте – радиация и вирус лейкемии)

Длительное воздействие УФ спектра солнечных лучей является основным индуктором меланом и плоскоклеточного рака на открытых участках кожи, особенно у лиц с низким уровнем меланина.

Биологический канцерогенез

1911 г., П.Раус – обнаружил фильтрующийся агент

1928 г., Й.Фибигер – выделил вирус

1945 г., Л.А.Зильбер – вирусо-генетическая теория

1968 г., Р.Хюбнер и Дж.Тодаро – гипотеза об онкогенах вируса

1973 г., А.Д.Альтштейн – гипотеза о клеточных онкогенах

1975 г., Х.Темин – механизм транскрипции онкогена

онковирусы

Онковирусы (размер 40-220), известно >150

РНК-содержащие – онкорнавирусы или ретровирусы

HTLV тип I – вирус Т-клеточного лейкоза

HTLV тип III – ассоциируется со СПИДом

LAV – вызывает лимфаденопатию

ДНК-содержащие

вирусы группы папова - Papovaviridae (в. папилломы Шоупа у кроликов, в. полиомы Стюарта Эдди у мышей, вакуолизирующий в. обезьян) - доброкачественные и злокачественные бородавки, папилломы, кондиломы, карциномы у человека.

вирус Люкке

Herpesviridae - вирус Эпштейн-Барр – назофарингиальный рак, лимфому Беркитта, инфекционный мононуклеоз, В лимфому

онковирусы

Проникновение в клетку

РНК + транскриптаза = копия на ДНК

Интеграция ДНК-копии и ДНК клетки-хозяина = провирус

Экспрессия генов и смена фенотипа клетки-хозяина

Онкогены вирусов = человеческие гомологи это **протоонкогены**

Химический канцерогенез

ВОЗ – 80% всех опухолей – действие химических канцерогенов

На долю профессионального рака приходится 1-4 % всех злокачественных новообразований.

1775 (1897) г., Лондон, сэр Персиваль Потт - рак мошонки трубочистов, причина - печная сажа.

Начало 1900-х - рак мошонки прядильщиков на хлопкопрядильных фабриках, причина - сланцевое масло для прядильных машин.

В последующем список вредных производств существенно расширился (производство анилина, асбеста и асфальта)

Химический канцерогенез

1941 г. число химических веществ, способных вызвать рак, достигло 169

сейчас оно значительно превышает эту цифру. Эти вещества весьма разнообразны по своему составу. К ним относятся, помимо различных синтетически полученных сложных органических веществ, также нефтяные продукты, соединения мышьяка, перегоны табака и кофе, половые гормоны. Даже такие безвредные вещества, как фруктовый сахар и куриный белок, могут вызвать опухоли при длительном их введении под кожу мышам.

В настоящее время описано 1500 химических канцерогенов, из которых только для 52 доказана способность инициировать опухоли у человека.

Химический канцерогенез

Экзогенные: полиароматические углеводороды, ароматические амины и амиды, амидосоединения, нитросоединения, афлотоксины, др. органические и неорганические в-ва

Производственные (бензол, иприт, свинец, никель, кобальт, хром, полиэтилен, уретан, бензидин, асбест - рак легкого, уголь - рак кожи шеи)

Лекарственные (цитостатики, иммунодепрессанты, гормональные препараты, препараты мышьяка). Азотиоприн (иммунодепрессант, трансплантация почки) – риск возникновения ретикулосаркомы, лимфомы. Диэтилстильбэстрол (беременные) – аденокарцинома влагалища и шейки матки у девочек во время полового созревания.

Химический канцерогенез

Пищевые: нитрозосоединения - особое внимание, проявляемое к этому классу соединений, обусловлено обнаруженной возможностью их эндогенного синтеза в организме из нитритов, нитратов и вторичных аминов, содержащихся в пище.

жиры пищи – стимулируют синтез и секрецию желчных кислот – промоторы опухолей кишечника

некоторые растительные продукты: циказин (саговниковые растения), афлатоксин (*Asp. flavus*) (арахис, кукуруза, семя тыквы, земляные орехи). Из всех биологических ядов афлатоксины являются самыми сильными гепатоканцерогенами. Устойчивы к тепловой обработке продукта. При попадании в организм высокой дозы яда смерть наступает в течение нескольких суток из-за необратимых поражений печени. Рак печени распространен в странах Африки и Азии, стеригматоцистин и др. около 10 шт.

табакокурение

Наследственный канцерогенез

Существуют так называемые «раковые семьи», когда те или иные виды опухолей с высокой частотой и в относительно раннем возрасте поражают индивидуумов, связанных родственными соотношениями.

Некоторые тяжелые наследственные заболевания:

- синдром Ли-Фраумени,
- синдром Гарднера,
- синдром Блума,
- пигментная ксеродерма,
- анемия Фанкони, характеризуются чрезвычайно высокой частотой возникновения злокачественных новообразований.

дизонтогенетическая теория

Ю. Конгейм (ученик Вирхова) – 1878 г. сформулировал дизонтогенетическую теорию: «зародышевая теория Конгейма» или «теория эмбриональных зачатков». Ю.Конгейм считал, что в процессе эмбриогенеза некоторые клетки или группы клеток могут «заблудиться» и попасть в совершенно другой орган. Другими словами, произойдет их *дистопия*, то есть неправильное расположение. Эти «заблудившиеся» клетки могут существовать в организме всю жизнь и ничем себя не проявлять, а иногда они могут начать бурно размножаться и дать основу возникновения злокачественной опухоли: *тератомам и гамартомам*.

Протоонкогенная теория патогенеза

- Опухоль возникает в результате размножения одной или нескольких клеток с измененным геномом.
- Нарушения генома, происходящие при онкогенезе, т. е. превращении нормальных клеток в опухолевые, вероятно, заключаются в изменении нормальных клеточных генов — протоонкогенов.
- Измененные протоонкогены, характерные для опухолевых клеток, называют онкогенами.
- Появление в клетках онкогенов приводит к нарушению регуляции ответов клеток на сигналы организма.

Канцерогенез

Взаимодействие канцерогенов с геномом клетки, формирование протоонкогена

Трансформация протоонкогена в онкоген

Синтез и реализация онкобелков, опухолевая трансформация клетки

Деление опухолевой клетки

Канцерогенез

Это длительный процесс накопления генетических повреждений.

Латентный период может составлять 10-20 лет.

Возникновение опухоли – процесс многостадийный.

Выделяют три основные стадии канцерогенеза

Инициация

Начало длинной цепи событий, ведущих к образованию опухолевого очага.

Заключается в мутации одного из генов, регулирующих клеточное размножение.

Клетка становится «инициированной», то есть потенциально способной к неограниченному делению, но требующей для проявления этой способности ряда дополнительных условий. Иницилирующими факторами являются различные канцерогены, вызывающие повреждение ДНК.

Промоция

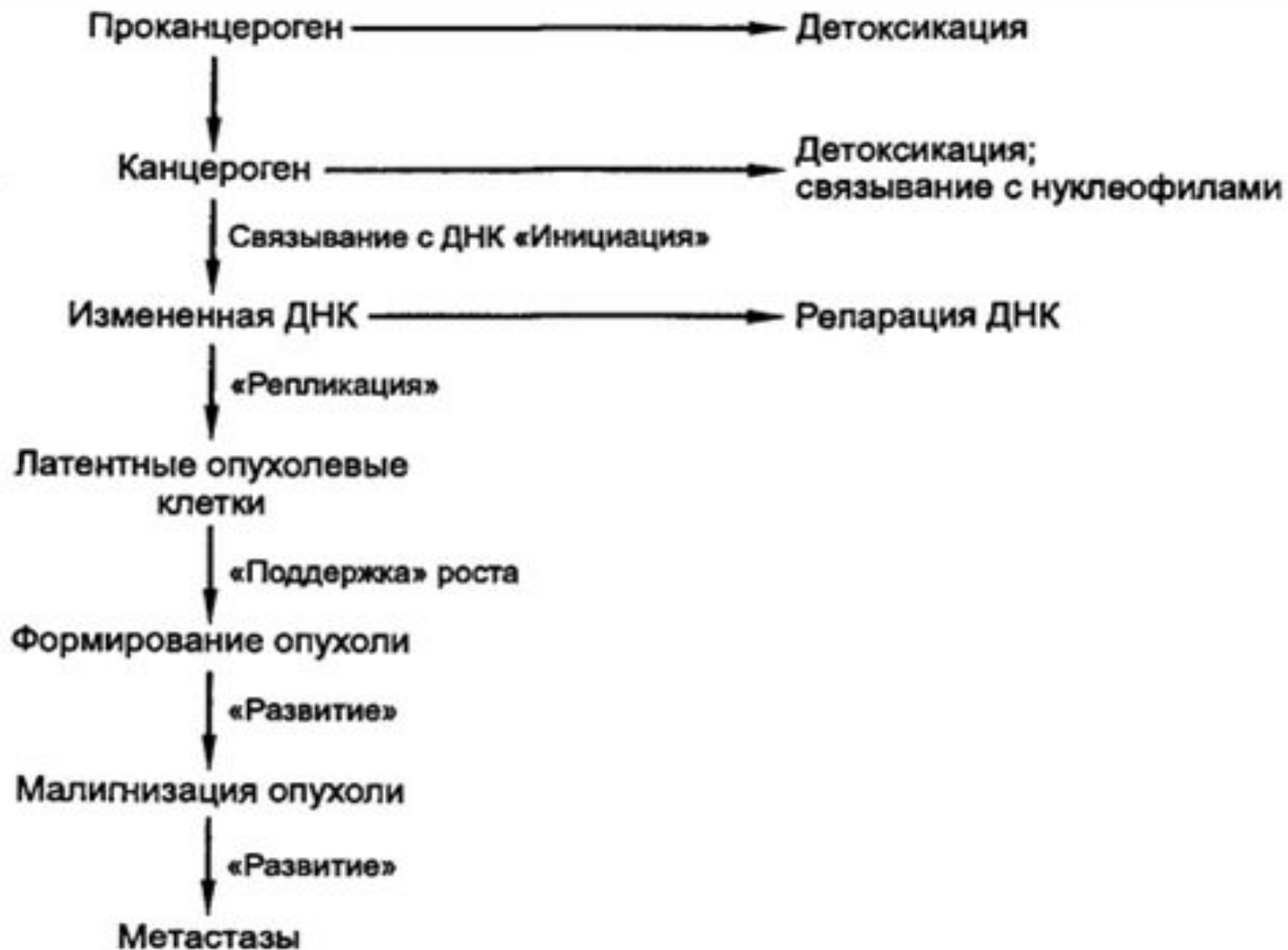
Существует множество химических веществ, так называемых промоторов, которые не вызывают повреждение ДНК, не являются канцерогенами, но хроническое воздействие которых на инициированные клетки приводит к возникновению опухоли.

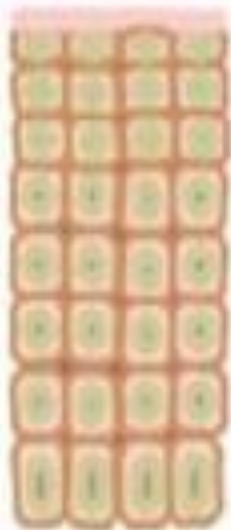
Главным в промоции является стимуляция клеточного деления, благодаря которой создается критическая масса инициированных клеток. Это способствует высвобождению инициированных клеток из-под тканевого контроля и мутационному процессу.

Прогрессия

Существовавшее когда-то представление о том, что рост опухоли – лишь количественное увеличение числа однородных клеток, чрезвычайно далеко от действительности. На самом деле, наряду с количественным увеличением массы опухоли она постоянно претерпевает качественные изменения и приобретает новые свойства:

- * все большая автономность от регулирующих воздействий организма.
- * деструктивный рост.
- * инвазивность.
- * способность к образованию метастазов.
- * поразительная приспособляемость к меняющимся условиям.





Normal



Hyperplasia



Mild
dysplasia



Carcinoma in situ
(severe dysplasia)



Cancer
(invasive)

Характерные свойства опухолей

Катаплазия.

Метаплазия.

Дисплазия.

Инвазивный и деструктивный рост.

Метастазирование.

Катаплазия

«Ката» – движение вниз, снижение уровня дифференцировки.

Появление слабодифференцированных или не дифференцированных клеток, похожих на эмбриональные.

Опухоль может утрачивать частично или полностью тканеспецифические признаки.

Метамплазия

От латинского «metaplasia» - преобразование.

Стойкое изменение морфофизиологических свойств клеток, сопровождающееся превращением их в клетки другого типа.

Дисплазия

От латинского «displasis» - нарушение формы.

Нарушение в опухолевом очаге характерной для данной ткани структуры, ее атипия.

Инвазивный и деструктивный рост. Метастазирование.

Злокачественные опухоли растут, инфильтрируя окружающие ткани и вызывая их деструкцию.

Метастазирование – многоэтапный процесс, в ходе которого отбирается и выживает небольшая субпопуляция метастатических клеток, предшествующих в «родительской» опухоли.

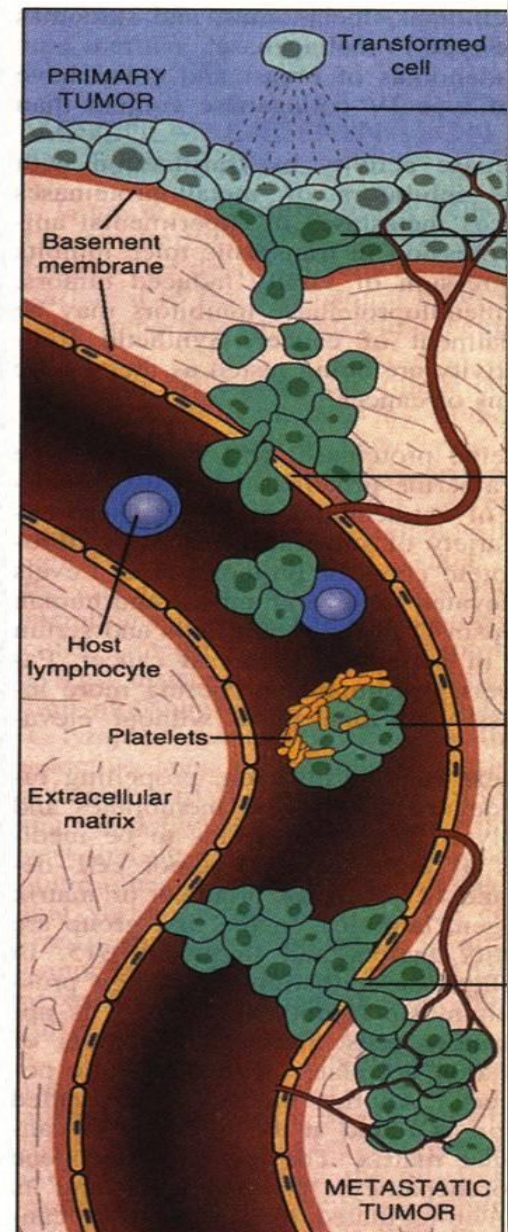
Метастазирование

Инфильтрирующий рост с инвазией в лимфатические и кровеносные сосуды

Слабая связь между опухолевыми клетками

Благоприятная биохимическая ситуация в тканях для приживания ракового эмбола

Первичный очаг
Новообразование сосудов
Подрастание опухоли к сосуду
Инвазия в сосуд.
Образование эмболов
Транспорт в отдаленные ткани и органы
Задержка в капиллярах
Прикрепление
Фиксация опухоли в микроциркуляторном русле другого органа
Экстравазальное распространение
Адаптация к микроокружению
Пролиферация Рост метастаза
Формирование метастаза
Метастазирование метастазов



*Антибластомная резистентность
и
противоопухолевый
иммунитет*

механизмы

- антиканцерогенные
- антитрансформационные
- антицеллюлярные

антиканцерогенные

механизмы, действующие на канцерогены (химические, физические, вирусы)

- *препятствующие проникновению канцерогенов
- *препятствующие действию канцерогенов на геном клетки
- *препятствующие их взаимодействию с клетками, органеллами, молекулами организма.

против химических канцерогенов

- окисление (оксидазы), восстановление (редуктазы), конъюгация (глюкуроновая кислота) в микросомах печени;
- элиминация экзо- и эндогенных канцерогенов из организма в составе желчи, мочи, кала;
- ингибирование свободных R антиоксидантами;
- пиноцитоз, фагоцитоз;
- антитела против канцерогенов (гаптены)

против физических канцерогенов

- торможение образования свободных R,
- инактивация свободных R, перекисей липидов и водорода (вит. E, селен, глутатион, СОД, глутатионпероксидаза и каталаза).

против онкогенных вирусов

- интерферон
- специфические антитела

антитрансформационные

Или антимутационные

препятствуют трансформации нормальной клетки в опухолевую

* Подавление экспрессии онкогена

* Обнаружение и устранение онкогена

антитрансформационные

- **антимутационные** - поддержание генного гомеостаза – устранение повреждений ДНК (генов) ферментными системами репарации ДНК в клетке;
- **антионкогенные** - подавление деления клеток и стимуляция их дифференцировки антионкогенами (клеточные гены антагонисты онкогенов)

антицеллюлярные

Механизмы препятствующие превращению образовавшихся отдельных клеток в клеточную колонию – опухоль; включаются с момента образования первых опухолевых клеток; осуществляются благодаря антигенной и клеточной чужеродности опухолей.

*Обнаружение и разрушение опухолевой клеток

*Обнаружение и торможение роста опухолевой клетки

антицеллюлярные иммуногенные

цитотоксическое повреждение, ингибирование роста

специфические

- иммунные Т-лимфоциты
- макрофаги (макрофаглизин, лизосомальные ферменты, ростиингибирующий компонент интерферона, фактор некроза опухоли) при участии комплемента
- К-клетки

антицеллюлярные иммуногенные

неспецифические

- НК-клетки
- неспецифически активированные Т-лимфоциты (лимфокины)
- неспецифически активированные макрофаги

антицеллюлярные неиммуногенные

- опухоленекротический фактор (моноцит, макрофаг, Т- и В-лимфоциты, гранулоциты, тучные клетки)
- ИЛ-1 (моноциты, макрофаги, эндотелиальные и эпителиальные клетки)
- аллогенное торможение
- кейлонное ингибирование
- канцеролиз, индуцированный 1-ЛП
- контактное торможение (цАМФ и цГМФ)
- лаброцитоз (тучные клетки – гепарин)
- гормоны (регуляция анибластомной резистентности)

Системное действие опухоли на организм

Сдавление прилежащих тканей и нарушение функции органов

Некрозы в опухолях, резорбция продуктов тканевого распада и развитие эндотоксикоза

Продукция опухолевыми клетками различных биологически активных веществ и гормонов с развитием паранеопластических синдромов

Разрушение прилежащих тканей, разъедание сосудов

Экспериментальная онкология

Трансплантация опухоли

1876 М.А.Новинский перевил злокачественную опухоль: пересадил опухоль от взрослой собаки щенку, после того как она привилась – трансплантировал ее

Признаки атипизма клеток злокачественных опухолей описал немецкий врач и ученый Д.Ганземан в 1891 году.

Индукция опухоли

1914-16 Ямагива и Ичикава получили папиллому путем втирания в ткань уха кролика сажи

Эксплантация опухоли (культивирование вне организма)

1950 Гей получил культуру опухоли человека (HELA) – рак шейки матки, культивируется и по сей день