

# Опухоль (от греч. onkoma – опухоль и onkos – масса, объем, вздутость)

- Вариант патологического гипербиотического роста тканей, местное проявление опухолевой болезни или опухолевого процесса
- **Опухоль** — это избыточное, продолжающееся после прекращения действия вызвавших его причин, некоординированное с организмом, патологическое разрастание ткани, состоящей из клеток, ставших атипичными в отношении дифференцировки и характера роста и передающих эти свойства своим потомкам.
- **Новообразование** (неоплазма, от греч. neos – молодой, новый и plasma – нечто образованное, сформированное)
- **Бластома** (от греч. blastos – росток, зародыш)

# **ЭТИОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ**

# Роль наследственности в развитии опухолей

- У человека до 10% развитие опухолей можно связать с наследственным фактором. Существует не менее 300 так называемых семейных форм злокачественных опухолей
- Типы наследования опухолей у людей:
  - *аутосомно-доминантный* (семейная ретинобластома, семейный аденополипоз толстой кишки, нейрофиброматоз и некоторые др.)
  - *аутосомно-рецессивный* (рак молочной железы, яичников, желудка, толстой кишки и др.)
  - *в виде наследственной предрасположенности* опухоли довольно часто развиваются при некоторых врождённых иммунодефицитах, синдромах Дауна и Клайнфельтера, пигментной ксеродермии и др.

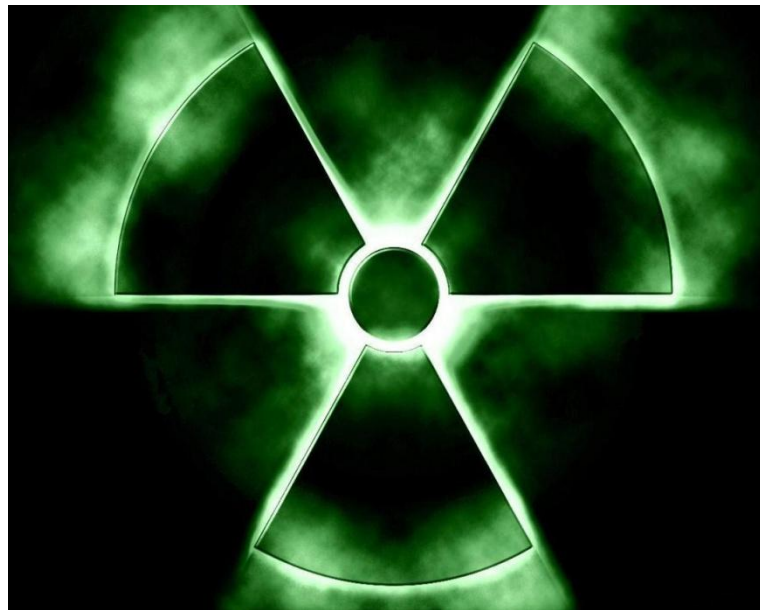
# Роль канцерогенов в развитии опухолей

- *Комитет экспертов ВОЗ, 1979 г.: «Канцероген - это агент, который в силу своих физических или химических свойств может вызвать необратимое изменение или повреждение в тех частях генетического аппарата, которые осуществляют гомеостатический контроль над соматическими клетками».*
- В настоящее время число доказанных для человека канцерогенных факторов составляет 74, наиболее вероятно канцерогенных – 57, принципиально возможно канцерогенных – 225.
- Считается, что до 90 % возникновение опухолей обусловлено индуцирующим действием канцерогенов природного и техногенного происхождения.

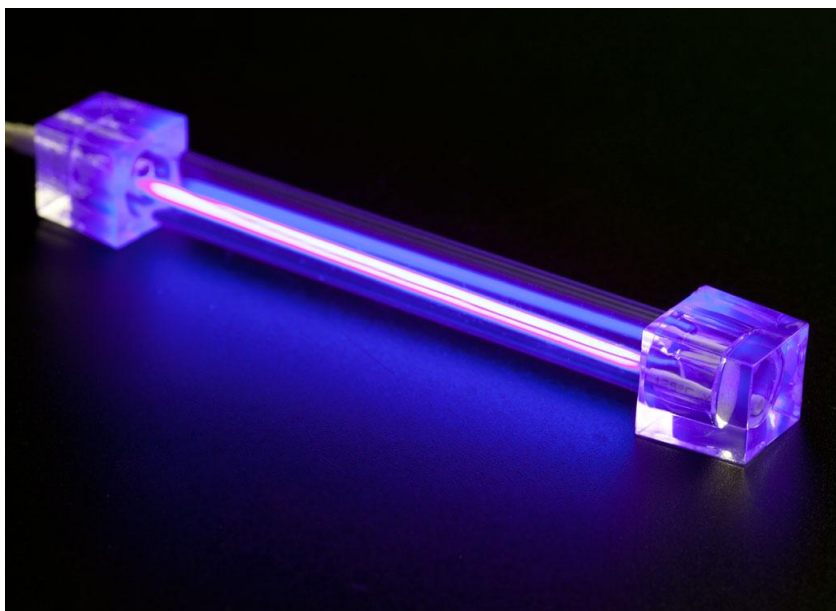
# Физические канцерогены

- *Ионизирующие излучения* (электромагнитные волны длиной менее 25 нм и менее):
  - ✓ Рентгеновские лучи,
  - ✓ нейтронные лучи,
  - ✓  $\gamma$ -лучи,
  - ✓ протоны,
  - ✓  $\alpha$ - и  $\beta$ - лучи,
  - ✓ естественные и искусственные радионуклиды.
- Вызывают развитие у человека опухолей примерно в 10% случаев (если взять за 100% их возникновение при действии всех канцерогенов)

Ионизирующая радиация. Она обладает мощным проникающим и мутагенным действием. Существует избирательная чувствительность клеток к радиации. Наиболее чувствительной считается кроветворная ткань (особенно лимфоциты). Очень чувствительны к воздействию радиации щитовидная и молочные железы.



## Избыточная солнечная радиация



Избыточная солнечная радиация (ультрафиолетовое излучение) способна проникать в клеточно-тканевые структуры эпидермиса, оказывая на них мутагенное действие, что в конечном итоге приводит к развитию опухоли (главным образом, меланом, сарком, рака).

Известно, что в южных районах рак кожи составляет 20-25 % всех форм рака, в северных – только 4-7%. А под влиянием фотосенсибилизирующих средств мутагенное действие ультрафиолетовых лучей и солнечной радиации усиливается



# Химические канцерогены

- Вызывают развитие у человека опухолей примерно в 80 % случаев от числа всех новообразований.
- У человека число бесспорно доказанных химических канцерогенов превышает 50.
- В 1915 г. японские ученые Ямагива и Ишикава индуцировали опухоли, нанося каменноугольную смолу на кожу ушей кролика, впервые доказав возможность новообразования при действии химического вещества



# Основные классы химических канцерогенов

## Органические

Нитрозосоединения

Эпоксиды

Ароматические амины

Полициклические ароматические углеводороды

Афлатоксин

Гетероциклические ароматические углеводороды

## Неорганические

Мышьяк

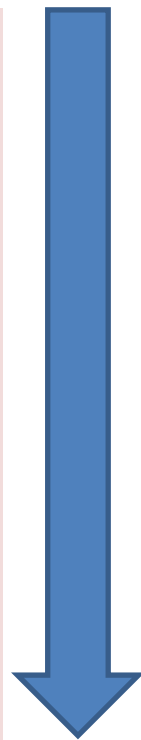
Хроматы

Кобальт

Оксид бериллия

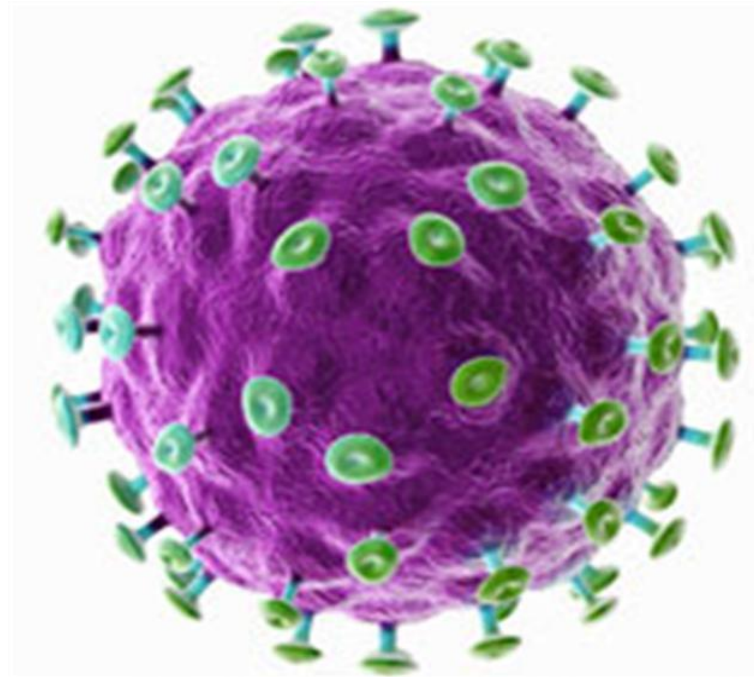
## Канцерогены

- 1) пищевые
- 2) табак
- 3) профессиональные вредности
- 4) инфекционные
- 5) загрязнения окружающей среды
- 6) алкоголь
- 7) лекарства
- 8) диагностические средства и другие



Убывающая способность  
вызывать злокачественные  
опухоли со смертельным  
исходом

- К ДНК содержащим онковирусам относят вирусы группы “папова” (вирусы ПАпилломы, ПОлиома и ВАкуолизирующий вирус), гепадновирусы (вирус гепатитов В, С, D), аденовирусы, герпесвирусы и др.
- Известно, что одни типы вирусов “папова” вызывают доброкачественные опухоли (кожи, ануса, гениталий), другие – злокачественные новообразования (носа, рта, гортани, шейки матки, полового члена, прямой кишки и др.). гепадновирусы вызывает гепатоцеллюлярную карциному.



Герпесвирусы (вирусы Эпштейна-Барра и др.) вызывают лимфому Беркитта, В-лимфому, назофарингеальный и анальногенитальный рак и др.

Рис. Лимфома Беркитта

- К РНК содержащим онковирусам, именуемым онкорнавирусами (от англ. RNA - ribonucleic acid) или ретровирусами (от лат. retro – обратно) относят вирус Т-клеточного лейкоза (HTLV-1). РНК содержащие вирусы вызывают не только злокачественные (Т-лимфолейкоз, саркома Капоши, рак слизистой шейки матки и др.), но и доброкачественные опухоли. К последним относятся кондиломы ( от греч. kondyloma – гипертрофические разрастания ) половых органов, папилломы гортани и др.



Рис. Саркома Капоши



Рис. Остроконечная кондилома

# Факторы риска в возникновении опухолей

- **Вредные привычки**
  - Табакокурение (до 90% случаев рак легкого возникает у злостно курящих лиц)
  - Чрезмерное употребление алкоголя увеличивает частоту возникновения рака органов пищеварения
- **Нарушение питания.**
  - Избыточная калорийность
  - Нерегулярность, питание в сухомятку и на ходу
  - Питание консервами, копченостями и другими продуктами, содержащими избыток соли, железа, никеля и недостаток кальция и селена,
  - Недостаток грубых растительных волокон,
  - Дефицит витаминов С, Е, А и бета-каротина
- **Неблагоприятные психоэмоциональные воздействия:**
  - длительные и интенсивные психоэмоциональные потрясения, глубокие депрессии, меланхолический (слабый) тип высшей нервной деятельности.
    - **Профессиональные вредности**
    - **Экологическое неблагополучие**
    - **Ятрогенный канцерогенез**

# Канцерогенез

- Сложный, длительный, многоэтапный и многостадийный процесс, основу которого составляет стойкая и необратимая патология генома, приводящая к приобретению клеткой опухолевой программы жизнедеятельности, и, как правило, выбраковкой ее из популяции.

# Этапы канцерогенеза

I. **Бластоцитогенез** имеет две стадии:

**1) инициация** (трансформация)

**2) промоция**

II. **Бластомогенез** (**3**) опухолевая **прогрессия**)

- Развитие опухоли связано с активацией онкогенов.
- Онкогены в норме неактивны, репрессированы, поэтому их называют протонкогены.
- Протонкогены – нормальные гены, кодирующие белки, обеспечивающие пролиферацию и дифференцировку клеток.
- В результате превращения протоонкогенов в онкогены вырабатываются онкобелки, которые избыточно активируют неконтролируемое деление клеток, и клетки превращаются в опухолевые.



# Онкосупрессоры (антионкогены)

- Онкосупрессоры, или антионкогены – гены-супрессоры клеточного деления, действуют как ингибиторы проведения рострегулирующих сигналов в клетке.
- Инактивация антионкогенов, вызванная их мутациями, приводит к неконтролируемому росту клеток.
- Белок p53 — один из важнейших регуляторов клеточного цикла.
- Опухоли (практически в 50%) сопровождаются мутациями гена p53, клетки не входят в апоптоз, а вступают в непрерывный клеточный цикл.

# Стадия инициации (трансформации)

- Опухолевая трансформация характеризуется стойкими изменениями ДНК и нарушением взаимодействия в клеточном геноме онкогенов и антионкогенов: стимуляция экспрессии онкогенов и/или депрессия антионкогенов.
- В результате опухолевой трансформации клетка приобретает способность к беспредельному автономному делению, но фенотипически не изменена.

# Стадия промоции

- Под влиянием промоторов (активаторов) происходит реализация онкогенной программы и изменение фенотипических свойств трансформированной клетки.
- Промоторы – это вещества, которые не являются канцерогенами, не повреждают ДНК, но их воздействие стимулирует пролиферацию уже имеющихся трансформированных клеток (фенол, скипидар, карболовый эфир и др.)
- Промоторы могут действовать через различное время (недели, месяцы, годы, десятилетия) после первичного повреждения генотипа клетки.
- Активация онкогенов сопровождается синтезом онкобелков, результатом которого является непрерывный, беспредельный, неуправляемый рост опухолевых клеток

# Опухолевая прогрессия

- Быстрый, клинически распознаваемый, рост опухоли.
- Генетический материал опухолевых клеток нестабилен, по мере роста опухоли происходят дополнительные мутации в ее клетках, что способствует нарастанию злокачественности опухоли, приобретение последней способности к инвазии и метастазированию.
- Модификации в геноме опухолевой клетки наследуются, т.е. передаются дочерним клеткам.
- В опухоли появляются новые клоны клеток, отличающиеся от материнских фенотипически, биохимически, морфологических, электрофизиологически и функционально
- Клоны автономны и независимы друг от друга и от материнской опухоли
- Наименее дифференцированный клон становится доминирующим, идет естественный отбор сильнейших клонов – клonalная селекция.
- Таким образом, опухолевая прогрессия — генетически закрепленное, наследуемое опухолевой клеткой и необратимое изменение одного или нескольких свойств клетки.

# Международная классификация опухолей

- Построена по патогенетическому принципу с учетом их морфологического строения (вида клеток, тканей, органов), локализации, особенностей структуры в отдельных органах (органоспецифические, органонеспецифические), клинического течения (доброкачественные и злокачественные).
- Согласно этой классификации выделяют 7 групп опухолей, включающих более 200 наименований.

# Эпителиальные опухоли

Источник опухоли	Доброкачественная опухоль	Злокачественная опухоль
Плоский и переходный эпителий	Папиллома (от лат. papilla-сосочек и от греч. oma – опухоль)	Рак на месте Плоскоклеточный рак Аденокарцинома (от греч. aden – железа и karkinos – рак)
Призматический и железистый эпителий	Аденома	Рак на месте Аденокарцинома Слизистый рак

# Мезенхимальные опухоли

Источник опухоли	Доброкачественная опухоль	Злокачественная опухоль
Фиброзная ткань	Фиброма	Фибросаркома
Костная ткань	Остеома	Остеосаркома
Жировая ткань	Липома	Липосаркома
Мышечная ткань	Миома	Миосаркома
Кровеносные сосуды	Гемангиома	Ангиосаркома
Лимфатические сосуды	Лимфангиома	Лимфангиосаркома

# Опухоли меланинообразующей ткани

Источник опухоли	Доброкачественная опухоль	Злокачественная опухоль
Меланоциты	Невусы (от лат. naevus – родимое пятно) – опухолеподобные образования	Меланомы (от греч. melanos – темный, черный и oma – опухоль) – истинные опухоли



## Опухоли центрального и периферического отделов нервной системы и оболочек мозга (нейроэктодермальные и менингососудистые)

Источник опухоли	Доброкачественная опухоль	Злокачественная опухоль
Астроцит	Астроцитома	Астробластома
Олигодендроглиоцит	Олигодендроглиома	Олигодендроглиобластома
Ганглионейроцит	Ганглиоцитома	Ганглионейробластома
Леммоцит	Неврилеммома	Нейрогенная саркома (злокачественная неврилеммома)
Менинготелий	Менингиома	Менингиальная саркома

# Опухоли системы крови (гемобластозы)

Системные опухолевые заболевания	Регионарные опухолевые заболевания
лейкозы, плазмацитомы, эритремии	лимфомы: лимфосаркома, ретикулосаркома, лимфогранулематоз и др.)

# Тератомы (от греч. teratos – урод, уродство)

- Возникают в результате нарушения формирования тканей в эмбриональном периоде развития организма.
- Состоят из одной или нескольких зрелых тканей.
- Доброкачественные тератомы под влиянием канцерогенов могут малигнизироваться с развитием злокачественной тератобластомы.

# В зависимости от клинико-морфологических особенностей

- *Доброкачественные опухоли (benignus)*
- *Злокачественные опухоли (malignus)*
- *Опухоли с местнодеструктурирующим ростом*

# Сравнительная характеристика опухолей

Признаки опухолей	Доброкачественные опухоли	Злокачественные опухоли
<b>Зрелость клеток</b>	<b>Зрелые</b>	<b>Не зрелые</b>
Тенденция к омоложению клеток	Нет	Есть
<b>Дифференцированность клеток</b>	<b>Высокая</b>	<b>Низкая или Отсутствует</b>
Характер разрастания	Очаговый	Диффузный
<b>Тканевая анаплазия (катаплазия)</b>	<b>Есть</b>	<b>Есть, сильно выражена</b>
<b>Клеточная анаплазия (катаплазия)</b>	<b>Нет</b>	<b>Есть, выраженная</b>
Характер обмена веществ	Нормальный	Извращенный

<b>Признаки опухолей</b>	<b>Доброкачественные опухоли</b>	<b>Злокачественные опухоли</b>
Интенсивность обмена веществ	Повышен умеренно	Повышен резко
Скорость роста	Медленная	Высокая
<b>Инкапсуляция</b>	<b>Обычно есть</b>	<b>Нет</b>
<b>Характер роста</b>	<b>Экспансивный</b>	<b>Инфильтрирующий</b>
Сформированность сосудов	Нормальная	По типу капилляров
<b>Метастазирование</b>	<b>Нет</b>	<b>Есть и значительное</b>
Число очагов роста опухоли	Один (первичный)	Много (первичный и вторичные)
Влияние на организм преимущественно	Зависит от локализации	Зависит, но может и не зависеть от локализации
Иммунодепрессия	Обычно отсутствует	Есть
Расстройство гомеостаза	Нет, не существенное или существенное	Всегда существенное и не совместимое с жизнью
<b>Развитие кахексии</b>	<b>Зависит от локализации (её обычно нет)</b>	<b>Не зависит от локализации, есть всегда</b>

# ВИДЫ РОСТА ОПУХОЛЕЙ

- **Быстро и медленно растущие** (несколько недель или месяцев и много месяцев или лет)
- **Деструирующий рост или без деструкций** (в зависимости от наличия или отсутствия повреждения)
- **С метастазами либо без метастазов**
- **Экзофитный** (рост опухоли в полость органа) и **эндофитный** (рост опухоли внутрь стенки полого органа) по отношению к просвету полого органа
- **Экспансивный и инфильтрирующий**

# Классификация TNM

- T (греч. «Tumor» - опухоль) – стадия, степень инвазии;
- N (лат. «Nodus» - узел) – наличие метастазов в регионарные лимфоузлы
- M (греч. «Metastasis» - перемещение) – наличие отдаленных метастазов



# Предраковые состояния

- **Предраки - это заболевания или состояния органов и тканей, предшествующие развитию новообразований - злокачественных и доброкачественных опухолей.**
- *Хронические пролиферативные воспалительные процессы и заболевания, сопровождающиеся явлениями интенсивной пролиферации, дистрофии и атрофии (хронические гастриты, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозии шейки матки и др.);*
- *Гиперпластические процессы и заболевания с развитием очагов клеточной гиперплазии, чаще железистой ткани, без явлений тканевой и клеточной катаплазии (кистозно-фиброзная мастопатия и др.);*
- *Доброкачественные опухоли (папилломы, аденомы, фибромы, липомы, миомы, остеомы, глиомы, невусы), которые под влиянием различных канцерогенов могут малигнизироваться (рак на месте, рак, аденокарцинома, саркома, глиобластома, меланома и др.).*

## **Виды предраков**

- *Облигатные (обязательные)* – имеют наследственное предрасположение и всегда озлокачиваются
- *Факультативные (не обязательные)* – не всегда переходят в злокачественные опухоли

# Метастазирование

- **Этапы:**

- 1) ангиогенез в опухоли;
- 2) инвазия оторвавшихся от первичного опухолевого очага опухолевых клеток в окружающие ткани, интерстициальное пространство и сосуды;
- 3) циркуляция их в крови и лимфе;
- 4) адгезия к эндотелию сосудов;
- 5) повторная инвазия в окружающие ткани;
- 6) движение (передвижение) в тканях;
- 7) взаимодействие с клетками микроокружения;
- 8) пролиферацию и образование дочерней опухоли (вторичного очага – метастаза).

- **Рецидивирование** (от лат. *recidivus*-возвращающийся, возобновляющийся) – повторное развитие опухоли, возникающее обычно после неполного удаления опухоли либо в результате имплантации как опухолевых клеток, так и онкогенов в окружающие нормальные ткани.
- **Кахексия** (*cachexia*, от греч. *kakos* – плохой и *hexis* – состояние) или общая атрофия – синдром истощения организма, характеризующийся резко выраженными общим исхуданием, физической слабостью, снижением функционирования жизнеобеспечивающих регуляторных (нервной, эндокринной, иммунной, гуморальной, генетической), исполнительных (сердечно-сосудистой, кроветворной, пищеварительной и др.) и метаболических (снижение синтеза РНК, фактора некроза опухоли, каталазы и др.) систем. Прогрессивно нарастающее падение массы тела возникает, главным образом, из-за истощения мышечной ткани и жировых депо.

# Противоопухолевая резистентность

- Устойчивость организма к возникновению и развитию опухолей включает следующие механизмы:
  - 1) *антиканцерогенные* (препятствуют проникновению канцерогенов в организм, клетку, ядро и действию их на геном клетки);
  - 2) *антитрансформационные* (ослабляют процессы трансформации нормальных клеток в опухолевые, подавляют экспрессию онкогена, обнаруживают и устраняют онкоген);
  - 3) *антицеллюлярные* (обнаруживают и устраняют опухолевую клетку; тормозят ее рост).

# Антиканцерогенные механизмы

- Элиминация канцерогенов из организма
- Обезвреживание канцерогенов с помощью процессов пиноцитоза, фагоцитоза, антителообразования
- Ингибирование свободных радикалов и перекисей антиоксидантами
- Ферментативная и неферментативная инактивация канцерогенов
- Продукция альфа-, бета- и гамма-интерферонов макрофагами, лимфоцитами, фибробластами, натуральными киллерами, ингибирующими онкогенные вирусы и т.д.

# Антитрансформационные механизмы

- Антимутационные механизмы (клеточные ферменты системы репарации ДНК: рестриктазы, полимеразы, лигазы и др.) ;
- Антионкогенные механизмы (гены-супрессоры онкогенов, т.н. антионкогены, ослабляющие процессы пролиферации, нормализующие и активизирующие процессы дифференцировки и созревания клеток).

# Иммунногенные антицеллюлярные механизмы

- Реализуют клеточное и гуморальное звенья иммунитета.
  - натуральные киллеры (NK),
  - цитотоксические Т-лимфоциты, активированные опухолевыми антигенами
  - макрофаги,
  - специфические противоопухолевые антитела,
  - микрофаги,
  - факторы системы комплемента.



# Неиммунные антицеллюлярные механизмы

- Осуществляют надзор за сохранением клеточного состава организма с помощью клеток и гуморальных факторов:
  - фактор некроза опухоли альфа и бета ( $\alpha$  и  $\beta$ -ФНО) (усиливает образование активных форм кислорода макрофагами и нейтрофилами; активирует тромбообразование в микрососудах опухоли, что ведет к ишемии и некрозу; активирует секрецию лейкоцитами цитокинов с высоким канцеролитическим эффектом – интерлейкина и интерферона)
  - интерлейкины;
  - $\alpha$ -липопротеиды, обладающие способностью к лизису опухолевых клеток;
  - аллогенное, контактное и кейлонное торможение деления клеток;
  - гепарин тучных клеток и фибринолитическая система, препятствующие образованию фибриновой пленки на поверхности опухолевых клеток;
  - различные гормоны и их дисбаланс (АКТГ, глюкокортикоиды, катехоламины, прогестерон, андрогены, эстрогены, оральные контрацептивы и др.) и т.д.
- канцеролитические клетки (фагоциты, естественные киллеры, цитотоксические Т-лимфоциты);

# Принципы лечения опухолевых заболеваний

- I. **Хирургический метод** – удаление опухоли в пределах здоровых тканей (абластика) с использованием мер по уменьшению рассеивания и по обезвреживанию опухолевых клеток в ране (антибластика).
- II. **Химиотерапия** основана на высокой чувствительности быстро делящихся клеток к повреждающим факторам.
- III. **Лучевая терапия**